

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Jünemann)
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die laparoskopische Varikozelenligatur bei männlicher Infertilität

—

Induktion der Spermatogenese und Chance zur Konzeption

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Felix Fabian Seiler
aus Berlin

Kiel 2020

| | |
|-----------------------------|---|
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. Daniar K. Osmonov, Klinik für Urologie und Kinderurologie |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. Ibrahim Alkatout, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 27.09.2021 |
| Zum Druck genehmigt: | Kiel, den 03.08.2021 |

gez.: Prof. Dr. Thomas Becker
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Varikozele | 1 |
| 1.1.1 Ätiologie | 2 |
| 1.1.2 Inzidenz..... | 3 |
| 1.1.3 Klassifikation..... | 3 |
| 1.1.4 Diagnostik..... | 3 |
| 1.2 Schädigung der testikulären Funktion..... | 4 |
| 1.2.1 Pathophysiologie | 4 |
| 1.2.2 Testikuläre Pathologien..... | 5 |
| 1.3 Varikozelenligatur | 7 |
| 1.3.1 Geschichte der Varikozelenligatur | 7 |
| 1.3.2 Moderne Verfahren der operativen Varikozelenkorrektur..... | 8 |
| 1.3.3 Laparoskopische Varikozelenligatur..... | 10 |
| 1.4 Infertilität des Mannes | 11 |
| 1.4.1 Spermigrammalterationen | 13 |
| 1.4.2 Therapie des unerfüllten Kinderwunsches..... | 14 |
| 1.5 Ziele der Arbeit und Fragestellung | 15 |
| 2 Material und Methoden | 16 |
| 2.1 Patientengut..... | 16 |
| 2.1.1 Einschlusskriterien..... | 16 |
| 2.1.2 Ausschlusskriterien..... | 17 |
| 2.1.3 Informierte Einwilligung und Datenschutz..... | 17 |
| 2.1.4 Ethikkommission | 17 |
| 2.2 Methoden..... | 18 |
| 2.2.1 Studiendesign | 18 |
| 2.2.2 Andrologische Diagnostik..... | 18 |
| 2.2.3 Hormonelle Diagnostik..... | 19 |
| 2.2.4 Operationsverfahren | 20 |
| 2.2.5 Spermigramm..... | 25 |
| 2.3 Statistische Auswertung..... | 28 |
| 3 Ergebnisse | 30 |
| 3.1 Patientengut..... | 30 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.1.1 | OP-Anamnese | 30 |
| 3.1.2 | Varikozelengrad..... | 31 |
| 3.1.3 | Hormonwerte | 32 |
| 3.1.4 | Operationsdauer und Komplikationen..... | 32 |
| 3.2 | Spermiogrammbefunde | 32 |
| 3.2.1 | Motilität..... | 35 |
| 3.2.2 | Konzentration..... | 37 |
| 3.2.3 | Morphologie | 38 |
| 4 | Diskussion | 40 |
| 4.1 | Vorteile des laparoskopischen Vorgehens | 41 |
| 4.1.1 | Komplikationen | 42 |
| 4.2 | Spermiogrammbefunde | 43 |
| 4.2.1 | Befundentwicklung..... | 43 |
| 4.2.2 | Spermienmotilität | 44 |
| 4.2.3 | Spermienkonzentration..... | 45 |
| 4.2.4 | Spermienmorphologie..... | 45 |
| 4.2.5 | Azoospermie..... | 46 |
| 4.3 | Varikozelenligatur und Unerfüllter Kinderwunsch..... | 48 |
| 4.3.1 | Nicht-obstruktive Azoospermie..... | 48 |
| 4.3.2 | OAT-Syndrom | 49 |
| 4.4 | Limitationen der Arbeit | 51 |
| 4.5 | Schlussfolgerungen..... | 52 |
| 5 | Zusammenfassung | 54 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 55 |
| 7 | Anhang..... | 62 |
| 7.1 | Abbildungsverzeichnis..... | 62 |
| 7.2 | Tabellenverzeichnis | 63 |
| 8 | Danksagungen | 64 |
| 9 | Publikationen | 65 |
| 10 | Lebenslauf | 66 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| ART | Assistierte Reproduktion |
| EAU | European Association of Urology |
| ECLIA | Elektrochemilumineszenz Immunoassay |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin-releasing-hormon |
| HIF-1 α | Hypoxie-induzierter Faktor 1 α |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| IM | Immotile Spermien |
| IUI | Intrauterine Insemination |
| IVF | In-Vitro-Fertilisation |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| NP | Nicht-progressiv motile Spermien |
| NOA | Nicht-obstruktive Azoospermie |
| OA | Obstruktive Azoospermie |
| OAT | Oligoasthenoteratozoospermie |
| OHSS | Ovarielles Überstimulationssyndrom |
| PR | Progressiv-motile Spermien |
| PR + NP | Gesamtmotilität der Spermien |
| SEM | Standardfehler (Standard error of the mean) |
| TESE | Testikuläre Spermienextraktion |
| TMSC | Total motile sperm count |
| TSC | Total sperm count |
| USP | United States Pharmacopeia |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |

Nach dem Eintritt ins Retroperitoneum oberhalb des Anulus inguinalis profundus teilen sich die Bündel auf. Das mittlere und hintere Bündel drainiert das Blut in die Vena iliaca interna und Vena pudenda externa. Das vordere Bündel hingegen verläuft als Vena testicularis im Retroperitoneum und mündet rechtsseitig infrarenal in die Vena cava inferior. Linksseitig ist die Vena testicularis um 8 bis 10 cm länger und mündet nahezu rechtwinklig in die Vena renalis sinistra (Sigmund et al. 1987).

1.1.1 Ätiologie

Die anatomischen Besonderheiten der Vena testicularis bedingen verschiedene Ursachen für die Entstehung einer Varikozele. Zu nennen sind hier das Fehlen von Venenklappen, die Länge der Vena testicularis auf der linken Seite und die perpendikuläre Mündung in die Vena renalis linksseitig (Lipshultz et al. 2009).

Hill und Green fanden bei ihren Untersuchungen regelmäßig Venenklappen entlang der Vena testicularis. Schon in dieser Untersuchung zeigte sich jedoch eine Inkompetenz der Venenklappen, so dass ein retrograder Fluss entlang der Vena testicularis in den Hoden möglich war. Auch zeigten die Autoren zahlreiche Anastomosen zwischen den Gefäßen des Plexus pampiniformis und der Vena iliaca interna sowie Vena femoralis (Hill und Green 1977). Ergün et al. bestätigten in ihren Untersuchungen das häufige Fehlen der Venenklappen entlang der Venen des Plexus pampiniformis und die Autoren identifizieren hier einen Faktor für die Pathogenese der Varikozele (Ergün et al. 1996). Das Fehlen von Venenklappen ist somit als eine Ursache der Entstehung von Varikozelen anzusehen.

Die unterschiedliche Länge der rechts- und linksseitigen Vena testicularis bedingt eine längere Blutsäule, die vom venösen System zum Herzen transportiert werden muss. Der Unterschied resultiert zum einen aus der Position des linken Hodens. Dieser liegt in der Regel tiefer als der rechte Hoden. Zum andern liegt die Mündung in die Vena renalis sinistra etwa 4 bis 5 cm höher als auf der Gegenseite die Mündung in die Vena cava inferior. Um das Blut linksseitig in Richtung Herzen zu transportieren wird ein größerer negativer Druck benötigt als auf der rechten Seite (Shafik et al. 1990). Daher ist der linke Hoden zur Ausbildung einer Varikozele prädisponiert.

Zuletzt kommt als Ursache für die Entwicklung einer Varikozele die nahezu rechtwinklige Mündung der Vena testicularis sinistra in die Vena renalis sinistra in Betracht. In der Vena renalis herrscht ein höherer Druck als in der Vena testicularis. Die rechtwinklige Mündung linksseitig setzt nun die Vena testicularis diesem erhöhten intravenösen Druck der Vena renalis aus. Im Gegensatz dazu schützt die oblique Mündung der Vena testicularis dextra die Vene vor dem erhöhten Druck in der Vena cava (Siegel et al. 2006). Der erhöhte venöse Druck im Seitenvergleich begünstigt die Pathogenese der Varikozele auf der linken Seite.

Primäre Varikozele

Die oben beschriebenen Pathomechanismen können zu einer Insuffizienz der Vena testicularis mit konsekutiver Erweiterung des Plexus pampiniformis führen. Liegt als Ursache keine Kompression oder Obstruktion der Venen zu Grunde, wird der Befund als primäre Varikozele bezeichnet.

Sekundäre Varikozele

Die sekundäre Varikozele muss insbesondere bei isoliert rechtsseitigen Befunden in Betracht gezogen werden. Ursächlich in Frage kommen retroperitoneale Raumforderungen wie Lymphome, Nierenkarzinome oder Morbus Ormond. Insgesamt ist die sekundäre Varikozele deutlich seltener als die primäre Varikozele (Diedrich et al. 2020).

1.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz von Varikozelen in der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 4.4%-22.6%. Auffällig ist eine erhöhte Inzidenz bei Patienten mit primärer Infertilität von 21%-41% und bei Patienten mit sekundärer Infertilität von 75%-81% (Gorelick und Goldstein 1993). Die erhöhte Inzidenz von Varikozelen bei infertilen Patienten führte schon früh zu der Annahme, dass Varikozelen eine Ursache für männliche Infertilität darstellen (World Health Organization 1992). Die erhöhten Inzidenzen bei Patienten mit sekundärer Infertilität unterstützen die These, dass es sich bei der Varikozele um ein fortschreitendes Erkrankungsbild mit progressiver Schädigung der testikulären Funktion handelt.

1.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation der Varikozele nach WHO basiert auf der Einteilung nach Dubin und Amelar (Dubin und Amelar 1970). Die WHO Klassifikation unterteilt die Varikozele in vier Stadien (Tabelle 1):

Tabelle 1 Klassifikation der Varikozele nach WHO (World Health Organization 2000)

| | Grad 0 | Grad I | Grad II | Grad III |
|---------------|---------------|--------------------------------|------------------|-----------------------|
| Klinik | Okkult | Palpabel unter Valsalvamanöver | Palpabel in Ruhe | Palpabel und sichtbar |

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der Varikozele sollte nach einem standardisierten andrologischen Protokoll erfolgen (siehe 2.3.1 *Andrologische Diagnostik*). Die Untersuchung umfasst sowohl eine klinische Untersuchung im Liegen, im Stehen und unter Valsalva-Manöver. Die apparative Diagnostik besteht aus einer Sonographie des Hodens und einer farbkodierte Duplexsonographie sowie einer Dopplersonographie der Gefäße. Im Anschluss an die klinische Diagnostik erfolgt eine endokrinologische Laboruntersuchung mit der Bestimmung von LH, FSH und freiem Testosteron. Zur Abschätzung des

Fertilitätspotentials sollte vor operativer Varikozelensanierung ein Spermogramm angefertigt werden (Kliesch 2017).

1.2 Schädigung der testikulären Funktion

Die Schädigung der testikulären Funktion durch die Varikozele scheint progressiv abzulaufen. Die Schädigung äußert sich durch eine Reduktion der Größe des ipsilateralen Hodens bis zur Atrophie des betroffenen Hodens, durch eine Schädigung der endokrinen Funktion des Hodens und durch eine Einschränkung der Spermienproduktion (Nagler und Grotas 2009). Als Ursache für die Schädigungen kommt der Reflux von Metaboliten, die Erhöhung der skrotalen Temperatur und eine testikuläre Gewebshypoxie in Frage (Masson und Brannigan 2014). Die verschiedenen Pathomechanismen (Diagramm 1) und die daraus resultierenden testikulären Pathologien (Diagramm 2) sollen im Folgenden besprochen werden.

1.2.1 Pathophysiologie

Die Theorie der Schädigung der testikulären Funktion durch die Varikozele über adrenale und renale Metabolite basiert auf der Refluxdarstellung in Phlebographien aus der Vena renalis sinistra in die dilatierte Vena testicularis (Ahlberg et al. 1966). Die Annahme liegt nahe, dass mit diesem Reflux Metaboliten der Niere und Nebenniere in den Hoden gelangen und toxische Effekte auf die testikuläre Funktion ausüben. Mehrere Arbeiten mit Tiermodellen konnten jedoch nachweisen, dass bei vorliegender Varikozele die Metaboliten der Nebennieren keinen zusätzlichen toxischen Effekt auf die Spermatogenese ausüben (Turner und Lopez 1989; Harrison et al. 1986). Die Rolle des Refluxes renaler Metaboliten ist jedoch weiterhin nicht ausreichend geklärt. Somit ist die erste Hypothese für Schädigung der testikulären Funktion durch die Varikozele der Reflux von renalen Metaboliten.

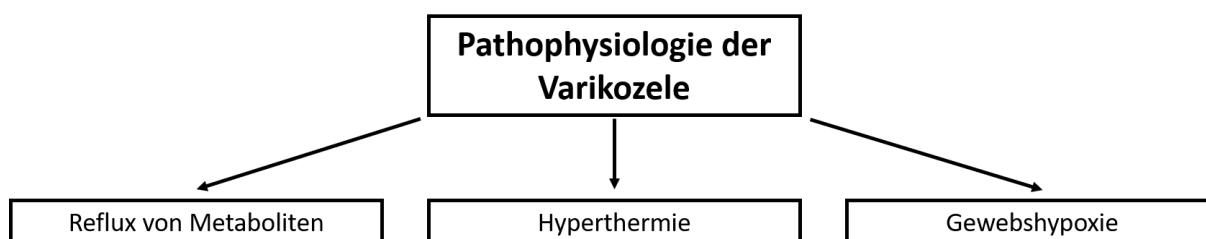


Abbildung 2 Pathomechanismen der Varikozele. Zu den wichtigen Pathomechanismen der Varikozele zählen der Reflux toxischer Metaboliten, die skrotale Hyperthermie und eine testikuläre Gewebshypoxie.

Die skrotale Temperatur liegt unter physiologischen Bedingungen 1° bis 2°C unter der Körpertemperatur. Die Regulation der skrotalen Temperatur erfolgt über die Skrotalhaut und ein Gegenstrom-Wärmeaustauschsystem im Plexus pampiniformis (Dahl und Herrick 1959). Der Zusammenhang zwischen Varikozelen und erhöhter testikulärer und skrotaler Temperatur ist seit langem bekannt. Zorgniotti und Macleod zeigten eine signifikant erhöhte Temperatur bei infertilen Patienten mit Varikozele und Oligozoospermie (Zorgniotti und Macleod 1973). Interessanterweise ist die skrotale Temperatur auch bei unilateraler Varikozele bilateral erhöht (Goldstein und Eid 1989). Dies erklärt, warum bei Patienten mit unilateraler Varikozele der kontralaterale Hoden geschädigt wird. Die erhöhte skrotale Temperatur ist jedoch generell mit Spermioqrammalterationen und Infertilität verbunden, unabhängig vom Vorliegen einer Varikozele (Mieusset et al. 1987). Gleichwohl ist die zweite Hypothese für die Pathophysiologie der testikulären Schädigung die skrotale Hyperthermie.

Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der testikulären Schädigung durch die Varikozele kommt der Gewebshypoxie zu. Die Gewebshypoxieparameter Hypoxie-induzierter Faktor 1 α (HIF-1 α) und Vascular endothelial growth factor (VEGF) sind im Tiermodell bei Vorliegen einer Varikozele signifikant erhöht (Kiliç et al. 2004). Diese Daten sprechen für das Vorliegen einer testikulären Hypoxie bei Varikozelen. In einer kleinen Fallserie übertrugen Lee et al. diese Erkenntnisse auf den Menschen. Die Autoren konnten bei Patienten mit Varikozelen signifikant erhöhte HIF-1 α -Spiegel in Biopsien der Vena testicularis nachweisen (Lee et al. 2006). Diese Studien unterstützen die dritte These, dass eine Gewebshypoxie durch die Varikozele zur testikulären Schädigung beiträgt.

1.2.2 Testikuläre Pathologien

Makroskopische Veränderungen des Hodens durch Varikozelen sind gut belegt. Das physiologische Volumen des Hodens beträgt 25 bis 30ml (Schünke et al. 2018). Eine testikuläre Größenreduktion durch die Varikozele bis zu einer testikulären Atrophie ist schon in den frühen Arbeiten zur Varikozelektomie beschrieben (Barwell 1885). Eine systematische Auswertung der testikulären Größe anhand der maximalen Länge des Hodens durch Lipshultz und Corriere zeigte eine signifikante Größenminderung des Hodens bei Patienten mit Varikozelen. Die Autoren untersuchten Patienten mit linksseitiger Varikozele. Dennoch konnte auch eine Größenreduktion des kontralateralen Hodens beobachtet werden. Es kann festgehalten werden, dass die Varikozele eine bilaterale Hodenhypotrophie verursacht (Lipshultz und Corriere 1977).

Mikroskopische Veränderungen des Hodens in Zusammenhang mit Varikozelen sind gut untersucht. Typische Veränderungen der mikroskopischen Struktur sind eine Ausdünnung und Ablösung des Keimzellepithels innerhalb der Tubuli seminiferi. Insbesondere die Spermatogenese ist von der Veränderung betroffen, so dass die Spermatiden nicht weiter ausreifen und nicht in die Spermio-genese

eintreten (Jones et al. 1988). Ein Maturationsarrest im Spermatozyten-Stadium scheint sich gegenüber einem Arrest im Spermatiden-Stadium nachteilig auf die Behandlungschancen bei Männern mit Azoospermie auszuwirken (Kim et al. 1999). Die Varikozele verursacht nicht allein tubuläre Schädigungen. Auch eine endotheliale Schädigung durch die Varikozele ist beschrieben, welche der tubulären Schädigung vorausgeht (Hadziselimovic et al. 1989). Die potenzielle Reversibilität dieser tubulären Schädigung unterstreicht den möglichen Vorteil einer frühzeitigen operativen Korrektur der Varikozele.

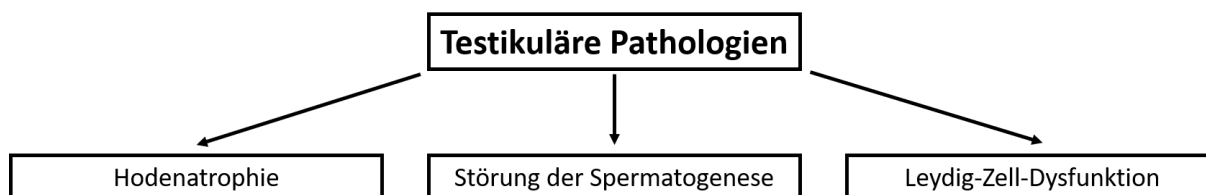


Abbildung 3 Testikuläre Pathologie ausgelöst durch die Varikozele. Durch die Varikozele wird eine Hodenhypotrophie bis zur Hodenatrophie, eine Störung der Spermatogenese und eine Leydig-Zell-Dysfunktion ausgelöst.

Eine gestörte Leydig-Zell-Funktion mit konsekutiver Reduktion des Serumtestosteronspiegels und des testikulären Testosteronspiegels beeinträchtigen die reproduktive Funktion des Hodens. Weiss et al. zeigten als Ausdruck der gestörten Synthese durch die Leydig-Zellen eine signifikante Reduktion des testikulären Testosterons bei Patienten mit Varikozelen. Die Autoren wiesen auf die unzureichende Bestimmung des peripheren Testosterons zur Abschätzung der Leydig-Zell-Funktion hin. Diese könne durch extratestikuläre Produktion und durch die metabolische Clearance verfälscht sein (Weiss et al. 1978). Eine Studie der WHO mit insgesamt 9038 Patienten zeigte eine Abnahme des Testosteronspiegels bei Männern über 30 Jahre mit Varikozelen im Vergleich zu Männern unter 30 Jahren mit Varikozelen. Die Testosteronabnahme im Alter konnte bei Patienten ohne Varikozele nicht beobachtet werden und die Studie legt die Erkenntnis nahe, dass die endokrine Schädigung durch die Varikozele progressiv abläuft (World Health Organization 1992). Eine Reversibilität der Leydig-Zell-Dysfunktion durch eine Varikozelenligatur ist Gegenstand kontrovers geführter Debatten und aktueller Forschung.

Die beschriebenen Pathomechanismen zeigen sich potenziell reversibel. Im nächsten Abschnitt der Arbeit sollen die verschiedenen operativen Methoden zur Varikozelenkorrektur beleuchtet werden mit denen ein Fortschreiten der pathologischen Prozesse verhindert wird.

1.3 Varikozelenligatur

Die operativen Indikationen zur Varikozelenligatur sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 Indikationen zur operativen Varikozelenbehandlung (Diemer und Weidner 2016)

| | |
|---------------------|--|
| Indikationen | Symptomatische, schmerzhaftes Varikozelen |
| | Bei Jugendlichen eine Hodenvolumenreduktion zur Gegenseite oder eine Entwicklungsretardierung des betroffenen Hodens |
| | Bei Erwachsenen die Fertilitätsbehandlung bei unerfülltem Kinderwunsch und Spermioqrammalterationen |

Die EAU betont in ihrer Leitlinie zur männlichen Infertilität die Bedeutung der Varikozelenligatur bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und OAT-Syndrom (Oligoasthenoteratozoospermie). Zur Evidenz der Behandlung einer Varikozele bei Patienten mit NOA (Nicht-obstruktive Azoospermie) findet sich in der Leitlinie keine eindeutige Aussage (Jungwirth et al. 2013).

Zur Behandlung der Varikozele haben sich verschiedene operative Techniken etabliert. Die ursprünglich offen chirurgische Behandlung wurde um mikrochirurgische, sklerosierende und laparoskopische Therapieverfahren ergänzt. Die Literatur gibt keine zweifelsfreie Evidenz über die Überlegenheit eines der OP-Verfahren (Al-Said et al. 2008). Jede operative Technik hat ihre Vor- und Nachteile und letztendlich fällt dem Operateur die Wahl zu, sich für die Technik zu entscheiden, die er sicher und komplikationsarm beherrscht (Jungwirth et al. 2013). In der Klinik für Urologie und Kinderurologie am UKSH Campus Kiel wird seit 2007 die Technik der laparoskopischen Varikozelenligatur angewandt.

1.3.1 Geschichte der Varikozelenligatur

Die Erkrankung der Varikozele ist bereits seit dem Altertum bekannt und eine erste Erwähnung findet sich bereits bei Celsus (25 v. Chr. bis 50 n. Chr.). In der Neuzeit entwickelten sich operative Verfahren, die auf eine Ligatur der Venen mittels Drahtschlingen abzielten unter Separierung und Schonung des Ductus deferens. Somit blieb die Fertilität der Patienten zwar erhalten, generell war die Indikation zur operativen Therapie aber die schmerzhaftes Varikozele (Marte 2018).

Der Zusammenhang zwischen männlicher Infertilität und Varikozele wurde erstmals von Barwell postuliert. Im Lancet berichtete der Autor über 110 Patienten, bei denen mittels Drahtschlinge symptomatische Varikozelen behandelt wurden. Eine systematische Analyse des Ejakulats war zu dieser Zeit nicht möglich. Gleichwohl beschrieb der Autor einen Patienten, der nach der Operation in der Lage war mit seiner Frau vier Kinder zu zeugen (Barwell 1885).

Im Verlauf erregten insbesondere zwei Arbeiten das Interesse an der Varikozelenoperation zur Behandlung der Infertilität. Zum einen gelang Macomber und Sanders mit der Etablierung der Spermienkonzentration als Maß für die Fertilität eine Möglichkeit das Fertilitätspotenzial eines Patienten zu quantifizieren. In der Arbeit berichteten die Autoren zudem von einer Normalisierung der Spermioigrammparameter eines Patienten nach Ligatur einer bilateralen Varikozele. Dieser Patient zeugte nach dem Eingriff mehrere gesunde Kinder, so dass ein Zusammenhang zwischen Varikozelenligatur und Fertilität postuliert wurde (Macomber und Sanders 1929). Bei dieser Arbeit wurden Patienten mit Azoospermie ausgeschlossen, da man zu der Zeit davon ausging, dass eine bei Azoospermie eine absolute Infertilität vorläge, welche durch operative Eingriffe nicht korrigiert werden könne.

Erstmals berichtete Tulloch (1955) von zwei Patienten mit Azoospermie, bei denen nach der operativen Varikozelenbehandlung wieder Spermien im Ejakulat nachweisbar waren. Auch traten bei den Frauen der beiden Patienten jeweils 4 beziehungsweise 9 Monate nach der Varikozelenoperation Schwangerschaften ein. Bei einem Patienten entnahm der Autor prä- und postoperativ testikuläre Biopsien. Es konnte gezeigt werden, dass bei diesem Patienten postoperativ keine Einschränkung der Spermatogenese histologisch mehr nachweisbar war (Tulloch 1955). Seit diesen Veröffentlichungen gab es zahlreiche Bestrebungen die männliche Infertilität mittels Varikozelenoperationen zu behandeln.

1.3.2 Moderne Verfahren der operativen Varikozelenkorrektur

Die Nomenklatur der verschiedenen Verfahren zur Varikozelenligatur basiert auf Eponymen der Erstbeschreiber. Diese Verfahren bilden die Basis für moderne mikroskopische oder laparoskopische Adaptationen. Leider werden in vielen Quellen die Verfahren nicht korrekt bezeichnet oder die Namen der Erstbeschreiber verwechselt (González 2014). Eingeteilt werden können die Verfahren nach Lokalisation der Ligatur (Abbildung 2) und nach den ligierten Strukturen (Arterie, Venen, beides).

Die offene Ivansseovich-Operation beschreibt eine suprainguinale, retroperitoneale Ligatur der Vena testicularis unter Schonung der Arterie. Erstmals angewandt wurde das Verfahren von Ivansseovich 1918. Die Intention der hohen retroperitonealen Ligatur war, dass an dieser Stelle mit hoher Wahrscheinlichkeit nur ein Stamm der Vene ligiert werden muss. 1960 veröffentlichte Ivansseovich seine Erfahrungen mit dem Verfahren erstmalig in einer englischsprachigen Zeitschrift anhand von 4.400 Fällen (Ivansseovich 1960).

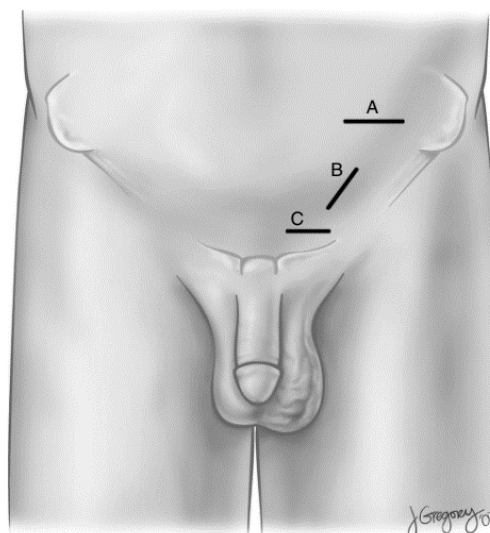


Abbildung 4 Darstellung der operativen Zugänge zur offenen Varikozelenligatur.
 (A) Retroperitonealer Zugang (B) Inguinaler Zugang (C) Subinguinaler Zugang.
 Entnommen aus Lipshultz et al. (2009) mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Die Basis für die laparoskopische Varikozelenligatur bildet der von Palomo beschriebene offen-retroperitoneale Zugang mit Ligatur von Vene und Arterie oberhalb der Anulus inguinalis profundus. An einer Gruppe von 40 Männern stellte Palomo das Verfahren vor. In keinem Fall wurde postoperativ eine Hodenatrophie beobachtet. Somit war erstmals gezeigt, dass eine Ligatur der Arteria testicularis nicht die Gefahr der Hodenatrophie birgt und Palomo schlussfolgerte, dass die A. cremasterica und A. ductus deferentis ausreichend Blut für die Versorgung des Hodens bereitstellen (Palomo 1949).

Bernardi, ein Schüler von Ivanissevich, favorisierte einen offenen transinguinalen Zugang, da dieser einfacher darzustellen sei als der retroperitoneale Ansatz (Marte 2018). Auch bei diesem Ansatz erfolgte eine Schonung der Arterie. Meist liegen inguinal aber mehrere Venen vor, welche ligiert werden müssen, sodass das Risiko einer insuffizienten Ligatur und eines Rezidivs erhöht ist. Auch besteht die Gefahr einer Verletzung oder Einengung des N. ilioinguinalis. Der Vorteil liegt in der guten Darstellbarkeit des Leistenkanals, insbesondere auch bei adipösen Patienten. Heutzutage wird die Varikozelektomie nach Bernardi mittels Operationsmikroskop durchgeführt (Fisch und Chun 2017).

Die Einführung des Operationsmikroskops zu Beginn der 1970er Jahre ermöglichte moderne subinguinale Verfahren für die Varikozelenligatur. Erstmals beschrieben Marmar et al. die subinguinale mikrochirurgische Varikozelektomie. Bei diesem Verfahren erfolgt die Darstellung des Samenstranges unterhalb des Anulus inguinalis superficialis. Nach Eröffnung des Funiculus spermaticus erfolgt die Ligatur der Venae testiculares im Plexus pampiniformis (Marmar et al. 1985). Eine Weiterentwicklung des Verfahrens beschrieb Goldstein et al. (1992). Bei dieser Operationstechnik wird der Hoden und seine Hüllen aus der Wunde luxiert. Zusätzlich werden die Venen des Gubernakulums und die Vena

spermatica externa ligiert. Die Arterie und Lymphgefäße werden bei diesem Verfahren geschont. Die Vorteile des Verfahrens sind die geringe Anzahl an Rezidiven und die geringe Zahl an postoperativen Hydrozelen (Goldstein et al. 1992). Auch wenn sich mikrochirurgische Varikozelektomie etabliert haben, wird von vielen Autoren immer wieder die Notwendigkeit der Hodenluxation in Frage gestellt und der hohe Zeitaufwand der Prozedur kritisch angeführt.

Parallel entwickelte sich mit der operativen Radiologie in den 1970ern eine weitere Fachdisziplin, die sich der Behandlung von Varikozelen widmete. Mit dem Nachweis des venösen Refluxes aus der Vena renalis sinistra in die Vena testicularis sinistra begann die Entwicklung sklerosierender Verfahren zur Behandlung der Varikozele (Ahlberg et al. 1966). Erstmals gelang Lima et al. die selektive retrograde Sklerosierung der Vena testicularis mittels hypertoner Glukoselösung (Lima et al. 1978). Dieses Verfahren etablierte sich weltweit und wurde durch den Hamburger Urologen Roland Tauber weiterentwickelt. Bei der antegraden Sklerosierung werden über einen skrotalen Zugang ein bis zwei Venen des Plexus pampiniformis präpariert und anschließend distal unterbunden. Die Verödung der Venen erfolgt unter Durchleuchtung mittels Injektion von Natrium-Morrhuat (Tauber et al. 1988). Später wechselte Tauber auf das weniger toxische Polidocanol zur Sklerosierung der Venen. Typische Komplikationen des Eingriffs sind Skrotalhämatome und Hodenatrophien in Folge einer Fehlinjektion. Eine besonders dramatische Komplikation des Eingriffs, eine nekrotisierende Faszitis der Abdominalwand, wurde vom Autor in 0,6% der Fälle beobachtet (Tauber und Pfeiffer 2006).

1.3.3 Laparoskopische Varikozelenligatur

Die Etablierung der laparoskopischen Chirurgie Mitte der 1980er Jahre stellt einen Wendepunkt in der Geschichte der modernen Medizin dar. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die erste diagnostische Laparoskopie beschrieben, jedoch herrschte in der chirurgischen Fachwelt lange Zeit Skepsis und Ablehnung gegenüber den therapeutischen Möglichkeiten der Laparoskopie (Carus 2014). Dieser Widerstand von Seiten der Chirurgie, erklärt warum die ersten laparoskopischen Eingriffe in der Regel von Gynäkologen durchgeführt wurden. Erst die erfolgreiche laparoskopische Appendektomie durch den Kieler Gynäkologen Kurt Semm 1983 und die erste laparoskopische Cholezystektomie durch Erich Mühe in Böblingen 1985 erweiterten die Indikationen für laparoskopische Eingriffe (Semm 1983; Mühe 1992).

Die erste laparoskopische Varikozelenligatur wurde 1991 von Aaberg berichtet. Das grundsätzliche Prinzip der Operation entsprach der Palomo-Operation mit hoher retroperitonealer Ligatur von Arterie und Vene unter dopplersonographischer Kontrolle. Die Autoren wiesen auf die zahlreichen Vorteile eines laparoskopischen Vorgehens hin. Zunächst konnten Patienten mit bilateralen Varikozelen in einer Sitzung operiert werden. Des Weiteren war durch die Optik eine sehr gute Darstellung der

Strukturen (Arteria testicularis, Vena testicularis und Vas deferens) möglich, die sonst nur mittels Operationsmikroskop erreicht werden konnte. Auch bestand beim laparoskopischen Vorgehen keine Gefahr einer Verletzung des N. ilioinguinalis, der A. cremasterica oder des Ductus deferens, da diese Strukturen außerhalb des Präparationsgebietes lagen. Zuletzt betonten die Autoren, dass der Eingriff auch bei adipösen Patienten problemlos durchführbar war, wohingegen sich die offene retroperitoneale Präparation bei diesen Patienten oft schwierig gestaltete (Aaberg et al. 1991). In kurzer Zeit wurden weitere Studien zur laparoskopischen Varikozelenligatur publiziert, welche die genannten Vorteile des Vorgehens bestätigten (Donovan und Winfield 1992; Hagood et al. 1992; Matsuda et al. 1992).

In der Klinik für Urologie und Kinderurologie des UKSH, Campus Kiel, wird die laparoskopische Varikozelenligatur seit 2007 angewandt. Zusammenfassend besteht das Vorgehen aus Herstellung eines Pneumoperitoneums, Darstellung der dilatierten Venen, Präparation eines kleinen peritonealen Fensters und Ligatur der Venen unter Mitnahmen oder Schonung der Arterie (siehe 2.3.3 *Operationsverfahren*). Auch in der Klinik für Urologie und Kinderurologie hat sich die laparoskopische Varikozelektomie, aufgrund der geringen Rate an Komplikationen und der schnellen Rekonvaleszenz des Patienten, etabliert.

In der vorliegenden Arbeit soll das Verfahren der laparoskopischen Varikozelenligatur in Hinsicht auf die Behandlung von infertilen Patienten untersucht werden. Hierfür soll im Folgenden die Infertilität des Mannes beleuchtet werden und die Bedeutung von Spermiogrammalterationen für die Kinderwunschbehandlung verdeutlicht werden.

1.4 Infertilität des Mannes

Die Diagnose Unfruchtbarkeit stellt im klinischen Alltag eine Herausforderung, sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt dar. Die Aussicht auf eine mögliche Kinderlosigkeit beeinträchtigen das Selbstbild vom männlichen Patienten wie auch von seiner Partnerin. Somit bedarf es besonderer Einfühlsamkeit und Fachkenntnisse, um den Betroffenen die Diagnose zu vermitteln und realistische Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

Laut WHO liegt bei einem Paar ein unerfüllter Kinderwunsch vor, wenn binnen 12 Monaten trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eintritt. Liegt die Ursache für die ungewollte Kinderlosigkeit beim männlichen Partner, so spricht man von männlicher Infertilität. Bei gesunden Paaren beträgt die Schwangerschaftsrate bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr in etwa 25% pro Monat, 75% bei sechs Monaten ungeschütztem regelmäßigem

Verkehr und 90% nach einem Jahr (Spira 1986). Jedoch tritt bei 15% der Paare mit nicht-abgeklärtem Fertilitätsstatus nach einem Jahr ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft ein. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Ursache für die Unfruchtbarkeit bei der Frau. Jedoch betonen Sigman et al., dass in 30% der Fälle eine männliche Ursache für die Kinderlosigkeit angenommen werden muss. Bei zusätzlichen 20% liegt eine kombinierte männliche und weibliche Ursache vor. Insgesamt spielt männliche Unfruchtbarkeit somit in ungefähr 50% der unklaren Paarsterilität eine entscheidende Rolle (Sigman et al. 2009).

Jedoch ist es wichtig zu beachten, dass männliche Infertilität keine Diagnose darstellt, welche ausschließlich durch eine therapeutische Intervention beeinflusst werden kann. Nach Aafjes et al. wird jedes vierte Paar mit einem unerfüllten Kinderwunsch bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr im Laufe der Zeit spontan konzipieren. Jedoch nehmen die Chancen auf eine spontane Konzeption ohne Therapie mit der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches ab. In den ersten zwei Jahren nach der Diagnose tritt noch bei 23% der Paare mit männlicher Unfruchtbarkeit eine spontane Schwangerschaft ein, wohingegen in den folgenden zwei Jahren die spontane Schwangerschaftsrate auf 10% der Paare abnimmt (Aafjes et al. 1978). Somit stellt die zeitliche Komponente einen entscheidenden Faktor in der Fertilitätsbehandlung dar. Je länger eine Infertilität besteht, desto geringer sind die Aussichten auf Erfolg einer spontanen Konzeption. Aber auch eine erfolgreiche Therapie gestaltet sich mit zunehmender Dauer der Unfruchtbarkeit schwieriger. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Paare immer später versuchen zu konzipieren. Daher stellt eine weitere Schwierigkeit in der Diagnostik und Therapie des unerfüllten Kinderwunsches neben der männlichen Infertilität auch das Rennen gegen die Zeit der biologischen Uhr der Partnerin dar. Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer Varikozelenoperation zur Fertilitätsbehandlung bleibt daher Gegenstand aktueller Debatten (Stein et al. 2019).

Eine standardisierte Diagnostik ist zur korrekten Diagnose der männlichen Infertilität unerlässlich (siehe 2.3.1 *Andrologische Diagnostik*). Nach Sigman et al. müssen verschiedene Ätiologien der männlichen Infertilität unterschieden werden. Zum einen gibt es reversible Ursachen der Infertilität, welche durch Behandlung zu einer Verbesserung des Fertilitätsstatus des Patienten führen, so dass nach der Behandlung eine spontane Konzeption angestrebt werden kann. Davon abzugrenzen sind irreversible Ursachen, welche durch Techniken der künstlichen Befruchtung (ART) mittels Nutzung der Spermien des männlichen Partners zu einer Schwangerschaft führen können. Zuletzt unterscheiden die Autoren irreversible Ursachen der männlichen Infertilität, welche auch durch Techniken der ART nicht erfolgsversprechend zu einer Schwangerschaft führen (Sigman et al. 2009).

Eine klassische reversible Ursache für männliche Infertilität stellt die Varikozele dar. Zum einen besteht für das Paar die Möglichkeit nach einer operativen Korrektur spontan zu konzipieren. Zum anderen besteht auch bei Patienten mit schwerer Schädigung der Spermatogenese nach operativer Varikozelenligatur die Chance, dass sich die SpermioGrammparameter verbessern, so dass eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) für weitere reproduktionsmedizinische Maßnahmen vermieden werden kann (Esteves et al. 2016).

1.4.1 SpermioGrammalterationen

Eine männliche Infertilität kann sich im SpermioGramm durch Veränderung der Spermienzahl, Spermienmotilität und der Spermienmorphologie zeigen (siehe 2.3.4 *SpermioGramm*). Männer mit physiologischen SpermioGrammparametern können jedoch kinderlos bleiben und Männern mit hochpathologischen SpermioGrammparametern können in seltenen Fällen spontan konzipieren. Insofern handelt es sich beim SpermioGrammbefund um ein indirektes Maß für die theoretische Möglichkeit einer spontanen Konzeption oder den Erfolg von assistierten Reproduktionsmaßnahmen (Kliesch 2017). Gleichwohl muss bei unerfülltem Kinderwunsch und unauffälliger Ejakulatanalyse auch der weibliche Faktor als Ursache für die Unfruchtbarkeit in den Fokus rücken.

Im SpermioGrammbefund wird zwischen Oligozoospermie, Asthenozoospermie und Teratozoospermie differenziert. Sind alle drei Parameter verändert liegt ein OAT-Syndrom (Oligoasthenoteratozoospermie) vor. Weitaus am häufigsten werden diese Veränderungen durch Varikozelen hervorgerufen (Sigman et al. 2009). Insofern ist für diese Patientengruppe die Frage, nach dem Grad der Verbesserung der SpermioGrammparameter nach Varikozelenoperation von entscheidender Bedeutung für die weitere reproduktionsmedizinische Therapieplanung.

Bei fehlendem Nachweis von Spermien im Ejakulat wird zwischen obstruktiver Azoospermie (OA) und nicht-obstruktiver Azoospermie (NOA) unterschieden. Eine nicht-obstruktive Azoospermie beschreibt generell eine fehlende Produktion von Spermien, wohingegen eine obstruktive Azoospermie das Vorhandensein einer Obstruktion bei adäquater Spermienproduktion beschreibt. Klinisch deutet eine verminderte Größe des Hodens bis hin zur Hodenatrophie in Kombination mit erhöhten FSH-Werten auf ein Versagen der Spermienproduktion hin. Eine alleinige Bestimmung des Testosterons ist fehleranfällig, da bei hypogonadotropen Hypogonadismus häufig ein Prolaktinom die Störung der Spermienproduktion verursacht. Bei hypergonadotropen Hypogonadismus und Varikozele erhärtet sich der Verdacht auf NOA (Sigman et al. 2009). Gesichert werden kann die Diagnose nur mittels testikulärer Biopsie. Aufgrund der potenziellen testikulären Schädigung bei der Biopsieentnahme, sollte diese aber vermieden werden.

Ursache für das Versagen der Spermienproduktion können Varikozelen sein. In der Literatur finden sich Berichte über eine Induktion der Spermatogenese nach Varikozelenoperation oder Varikozelensklerosierung (Osmonov et al. 2006). Berichte über eine Induktion der Spermatogenese nach laparoskopischer Varikozelenligatur finden sich hingegen nicht. Daher stellt sich bei Patienten mit NOA die Frage, ob auch nach laparoskopischer Varikozelenligatur eine Induktion der Spermatogenese stattfindet und somit testikuläre Spermienextraktionen vermieden werden können.

1.4.2 Therapie des unerfüllten Kinderwunsches

Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch stehen verschiedene Verfahren der assistierten Reproduktion zur Verfügung. Klassische Methoden der künstlichen Befruchtung stellen in diesen Fällen die intrauterine Insemination (IUI), die in-vitro Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) dar (Diedrich et al. 2020).

Bei der IUI werden Spermien mittels Masturbation in einem sterilen Behälter aufgefangen und anschließend durch Wasch- und Zentrifugationsschritte aufbereitet. Von den aufbereiteten Spermien werden in jedem Zyklus ca. 0,2 bis 0,5 ml intrauterin eingebracht bis eine Schwangerschaft eintritt (Diedrich et al. 2020). Voraussetzung für dieses Verfahren sind ausreichend Spermien im Ejakulat. Borges et al. empfehlen als Cut-off ein TMSC $> 5 \times 10^6$ Spermien, da unter diesem Wert die Erfolgchancen der IUI stark abnehmen (Borges et al. 2016). Mit der ICSI steht auch Männern mit nicht ausreichend Spermien im Ejakulat, wie auf Grund einer NOA bei Varikozele, ein Verfahren zur Verfügung, welches eine Konzeption mit eigenen Spermien ermöglicht. Hier werden mittels TESE Spermien direkt dem Hoden entnommen. In Lokalanästhesie erfolgt eine Freilegung des Hodens. Am freigelegten Hoden erfolgt entweder die systematische Entnahme mehrerer Gewebeproben oder geeignete Areale werden mittels Operationsmikroskop aufgesucht und gezielt entnommen. Die gewonnenen Spermien werden anschließend aufbereitet und direkt in die Eizelle injiziert. Nach einigen Tagen der Kultur wird ein Embryo dann in den Uterus der Mutter implantiert (Diedrich et al. 2020). Wenn nach laparoskopischer Varikozelenligatur eine Induktion der Spermatogenese stattfindet, dann könnten diese Patienten von dem Operationsverfahren profitieren, da operative Eingriffe am Hoden zur Spermienengewinnung vermieden könnten.

Es ist unstrittig, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer künstlichen Befruchtung mit der Qualität der Spermien steigt (Aboulghar et al. 1997). Daher ist das Ziel einer Varikozelenbehandlung bei unfruchtbaren Patienten, eine Reduktion der Invasivität reproduktionsmedizinischer Maßnahmen und eine erfolgreiche Konzeption in weniger Zyklen dieser reproduktionsmedizinischen Verfahren. Erreicht wird dieses Ziel über eine Verbesserung der Qualität des Ejakulats. Die Frage, ob dieses Ziel auch bei der laparoskopischen Varikozelenligatur erreicht wird, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.5 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Effektivität der laparoskopischen Varikozelenligatur bei Männern mit eingeschränkter Fertilität zur Verbesserung von Spermogrammparametern. Für dieses Ziel wurden die mittels laparoskopischer Varikozelenligatur behandelten Patienten am UKSH Kiel retrospektiv analysiert. Zur Beantwortung der Frage nach der Beeinflussung der Fertilität durch das Operationsverfahren wurden präoperative und postoperative Spermogrammuntersuchungen der Patienten statistisch ausgewertet.

Die Fragestellungen dieser Arbeit formulieren sich wie folgt:

1. Ist die laparoskopische Varikozelenligatur bei Patienten mit OAT-Syndrom effektiv, im Sinne einer Verbesserung der Spermogrammparameter für weitere Reproduktionsmaßnahmen?
2. Ist die laparoskopische Varikozelenligatur bei Patienten mit Azoospermie effektiv, im Sinne einer Induktion der Spermatogenese und dem postoperativen Nachweis von Spermatozoen im Ejakulat?
3. Profitieren die Patienten vom laparoskopischen Operationsverfahren im Vergleich zu alternativen Operationsverfahren in Hinsicht auf operationsbedingte Komplikationen?
4. Profitieren die Patienten von der laparoskopischen Varikozelenligatur durch die Vermeidung einer operativen Spermengewinnung aus dem Hoden oder Nebenhoden?
5. Ermöglicht die laparoskopische Varikozelenligatur den Patienten eine natürliche Konzeption?

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 27 Patienten in die Datenerfassung eingeschlossen. Die Erfassung der Daten erfolgte retrospektiv aus dem Archiv des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Hierfür wurden Patientenakten der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein aus den Jahren 2007 bis 2019 nach Patienten mit laparoskopischer Varikozelenligatur durchsucht. Für die Archivsuche und Durchsicht der elektronischen Patientenakten wurde die Software Agfa HealthCare GmbH Orbis® und die Software Optimal Systems Enaio® genutzt.

Insgesamt 85 Patienten, die mittels laparoskopischer Varikozelenligatur behandelt wurden, wurden identifiziert. Alle Operationen wurden von Operateuren mit langjähriger Erfahrung in der Laparoskopie durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde anschließend systematisch Datenschutzeinwilligung und Informed Consent, Anamnesebogen, Ambulanzunterlagen, Sonographieberichte, OP-Berichte, Narkoseprotokolle, Pflegedokumentation, Entlassbriefe und Spermioqrammbefunde ausgewertet.

Fehlten nach der Durchsicht des Klinikarchivs einzelne Dokumente, so wurden zusätzlich Befunde bei den behandelnden Hausärzten, Urologen, Andrologen und Kinderwunschzentren erfragt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden alle Patienten mit nachgewiesener Varikozele, die im Zeitraum 2007 bis einschließlich 2019 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, mittels laparoskopischer Varikozelenligatur behandelt wurden. Des Weiteren mussten bei den Patienten für den Einschluss in die Studie mindestens ein Spermioqramm von vor der Operation vorliegen, sowie mindestens ein Spermioqramm von nach der Operation. Das Kontrollspermioqramm sollte ein Jahr nach der Operation angefertigt werden. Ein Zeitraum von mindestens drei Monaten nach der Operation bis maximal drei Jahre nach der Operation wurde hierfür akzeptiert.

Für den Einschluss in die Auswertung musste bei den Varikozelenpatienten vor der Operation eine Einschränkung der Spermatogenese mittels eines Spermioqramms nachgewiesen worden sein. Dies bedeutet, dass ausschließlich Patienten mit Oligo +/- Astheno +/- Teratozoospermie (Gruppe *OAT*) oder nicht-obstruktiver Azoospermie (Gruppe *Azoospermie*) in die Studie eingeschlossen wurden. Es konnte zusätzlich die Diagnose Infertilität oder unerfüllter Kinderwunsch vorliegen.

Patienten mit Varikozelenrezidiv nach alternativer Operationsmethode wurden in die Studie eingeschlossen, falls der Abstand zwischen den Operationen mehr als sechs Monate betrug. Zudem

musste bei diesen Patienten ein aktuelles Spermogramm vor der laparoskopischen Operation angefertigt werden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden alle Patienten, bei denen zwar eine laparoskopische Varikozelenligatur vorgenommen wurde, die jedoch kein vollständiges Follow-Up im oben beschriebenen Sinne aufwiesen. Dies betraf insbesondere Patienten, die wegen einer symptomatischen Varikozele behandelt wurden oder die nach der Operation nicht das vereinbarte Kontrollspermogramm angefertigt haben.

2.1.3 Informierte Einwilligung und Datenschutz

Bei allen Patienten, deren Daten für die Studie ausgewertet wurden, lag im Archiv des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, eine Einwilligung in die Verwendung ihrer Patientendaten für die Klinische Forschung vor. Vor der Übermittlung von Patientendaten durch niedergelassene Hausärzte, Urologen, Andrologen oder Kinderwunschzentren, wurde von den betroffenen Patienten eine Datenschutzeinwilligung für die Übermittlung, sowie eine Informierte Einwilligung für die Nutzung der Daten für die Klinische Forschung eingeholt.

Sobald Daten in die Studie eingeschlossen wurden, sind diese ausschließlich pseudonymisiert und/oder passwortgeschützt auf Servern des UKSH gespeichert worden. Ein Verarbeitungsverzeichnis für personenbezogene Daten nach Artikel 30 DSGVO liegt vor.

2.1.4 Ethikkommission

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel eingeholt. Unter Aktenzeichen D 568/18 wurde vermerkt, dass gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken bestehen.

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Die Studie sah eine retrospektive Auswertung der Patientenakten vor. Das Design entspricht einem Prä-post-Test-Design ohne Kontrollbedingungen (Pospeschill und Siegel 2018). Die Studie war monozentrisch angelegt und die Auswertung erfolgte offen. Es gab keine Kontrollgruppe, da in der Literatur die negativen Effekte der unbehandelten Varikozele auf die Fertilität ausreichend beschrieben sind (Chehval und Purcell 1992; Kroese et al. 2012). Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2007, in dem erstmals ein Patient mit laparoskopischer Varikozelenligatur am UKSH Campus Kiel behandelt wurde, bis 2019. Die Nachbeobachtung bei jedem Patienten erfolgte bis zur Erstellung des Kontrollspermiogramms.

2.2.2 Andrologische Diagnostik

Vor der Indikationsstellung zur laparoskopischen Varikozelenligatur, erfolgte bei allen Patienten eine fachandrologische Diagnostik in der andrologischen Sprechstunde der urologischen Ambulanz der Klinik für Urologie am UKSH Kiel. Diese erfolgte nach einem standardisierten Protokoll (Keck und Denschlag 2001). Somit wurde eine Vergleichbarkeit der Befunde gewährleistet.

Anamnese und Körperliche Untersuchung

Die andrologische Diagnostik umfasste bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese. Der Schwerpunkt lag hierbei neben urologisch-andrologischen Faktoren auf einer Sexual- und Paaranamnese (Denil 2009).

Die körperliche Untersuchung umfasste neben der Inspektion des gesamten Körpers eine fokussierte Untersuchung des Genitals und des Skrotums. Somit konnte schon durch Inspektion eine Varikozele dritten Grades diagnostiziert werden. Durch Palpation konnten Varikozelen ersten oder zweiten Grades diagnostiziert werden. Eine Hodenhypotrophie wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung mittels Orchidometer nach Prader und Volumetrie mittels Sonographie quantifiziert (Kliesch 2019).

Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der andrologischen Diagnostik erfolgte eine Sonographie des Skrotums. Diese umfasste den B-Modus zur Darstellung des Hodens und des Nebenhodens zur Fragestellung nach Obstruktion. Auch wurde bei jedem Patienten eine Duplex-Sonographie der Gefäße des Skrotums durchgeführt. Hiermit konnten in Kombination mit dem Valsava-Pressversuch auch subklinische Varikozelen nachgewiesen werden (Jungwirth et al. 2013).

Bei Patienten mit rechtsseitiger oder beidseitiger Varikozele wurde die bildgebende Diagnostik vor der Operation um eine Magnetresonanztomographie des Abdomens ergänzt. Ziel der Untersuchung war der Ausschluss einer abdominalen Raumforderung als Ursache der Varikozele.

Spermiogramm

Im Rahmen der andrologischen Sprechstunde wurde bei allen Patienten vor der Operation ein Spermiogramm nach WHO-Standard angefertigt. Die Anfertigung und Auswertung des präoperativen Spermiogramms erfolgten analog zur Analyse des postoperativen Spermiogramms. (siehe 2.2.5 *Spermiogramm*). Wurde bei einem Patienten präoperativ eine Azoospermie festgestellt, wurde anschließend klinisch eine obstruktive Ursache ausgeschlossen.

2.2.3 Hormonelle Diagnostik

Die hormonelle Diagnostik umfasste die Bestimmung von Testosteron, FSH und LH (Kliesch 2017). Mit der Bestimmung des Testosterons kann ein Hypogonadismus erkannt werden. Mit Hilfe von FSH und LH gelingt die Differenzierung des hypogonadotropen Hypogonadismus vom hypergonadotropen Hypogonadismus. Die Laboruntersuchungen wurden vom Institut für Klinische Chemie am UKSH, Campus Kiel durchgeführt.

Testosteron

Die Testosteronkonzentration gilt als wichtigster Marker zur Bestimmung der endokrinen Hodenfunktion. Testosteron wird beim Mann größtenteils von den Leydig-Zwischenzellen des Hodens produziert und parakrin sezerniert. Neben der Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale bewirkt Testosteron die Produktion der Sekrete von Prostata und Bläschendrüse, steuert die Potenz und Libido und fördert in niedriger Dosis die Spermatogenese. Über ein negatives Feedback erfolgt bei hohen Testosterondosen eine Hemmung der FSH-Sekretion mit konsekutiver Hemmung der Spermatogenese. Beachtet werden müssen Einflussgrößen wie die große interindividuelle Bandbreite der Normwerte, Schwankungen nach Patientenalter oder Schwankungen nach Tageszeit der Probenentnahme. Auch muss zwischen freiem, biologisch-aktiven Testosteron und an SHBG-gebundenes Testosteron unterschieden werden. Bestimmt wurde das Gesamt-Testosteron mittels Elektrochemilumineszenz ImmunoAssy (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH.

FSH

Das FSH ist ein wichtiger Marker zur Beurteilung des Funktionszustandes des Keimepithels. In den Sertoli-Zellen unterstützt es die Spermatogenese. Folglich fehlt bei ausgeprägter Einschränkung der Spermatogenese das negative Feedback und die FSH-Konzentration im Blut steigt. Das FSH unterliegt nur geringen tageszeitlichen Schwankungen. Bei der Interpretation der FSH-Werte muss beachtet werden, dass die meisten Labore ihre Normalwerte an Patienten mit unbekanntem Fertilitätspotenzial

ermitteln. Daher haben Patienten mit physiologischer Spermienproduktion in der Regel FSH-Werte am unteren Ende der Referenzwerte (5 -6 mIU/ml), wohingegen ein Anstieg über diese Werte hinaus auf einen Defekt der Spermatogenese hinweisen kann (Sigman et al. 2009). Das FSH wurde mittels Elektrochemilumineszenz ImmunoAssy (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH bestimmt.

LH

Das LH fördert die Androgensynthese in den Leydig-Zwischenzellen. Die Sekretion erfolgt, analog zur GnRH-Sekretion, pulsatil aus der Adenohypophyse. Zudem verfügt LH über eine kurze Halbwertszeit. Damit unterliegt die LH-Konzentration im Blut starken tageszeitlichen Schwankungen. Bestimmt wurde LH mittels Elektrochemilumineszenz ImmunoAssy (ECLIA) der Firma Roche Diagnostics GmbH.

2.2.4 Operationsverfahren

Alle Patienten wurden im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel in der Klinik für Urologie operiert. Das operative Team bestand jeweils aus dem Operateur und einer ersten Assistenz. Hinzu kamen ein operationstechnischer Assistent sowie ein Springer. Das Team der Anästhesie bestand aus einem Anästhesisten und der Anästhesiepflege.

Für die Operation wurde der Patient auf dem Rücken gelagert. Die Abdeckung des Operationsgebiets ließ den intraoperativen Zugang zu den äußeren Genitalien zu. Dies ist hilfreich, da manueller Zug am Hoden die Identifizierung der Gefäße am inneren Leistenring erleichtert. Zunächst erfolgte die gründliche Desinfektion der Bauchdecke. Alle anderen Bereiche wurden mit sterilen Tüchern abgedeckt.

Anschließend erfolgte die Inzision der Haut in der kranialen Zirkumferenz des Nabels. Die subkutanen Schichten wurden verdrängt und es folgte die Längsinzision der Fascia abdominalis superficialis nachdem die lateralen Fasziennränder mit Vicrylnähten (USP 0) gefasst wurden. Der Musculus rectus abdominis wurde auseinander gedrängt und das Peritoneum parietale inzidiert. Es folgte die Punktion der Bauchhöhle mit einer VERESS-Kanüle und anschließend der Sicherheitstest nach Semm. Erst dann wurde das Kapnoperitoneum mit einem Druck von 12 - 14 mmHg (= 1,9 kPa) angelegt.

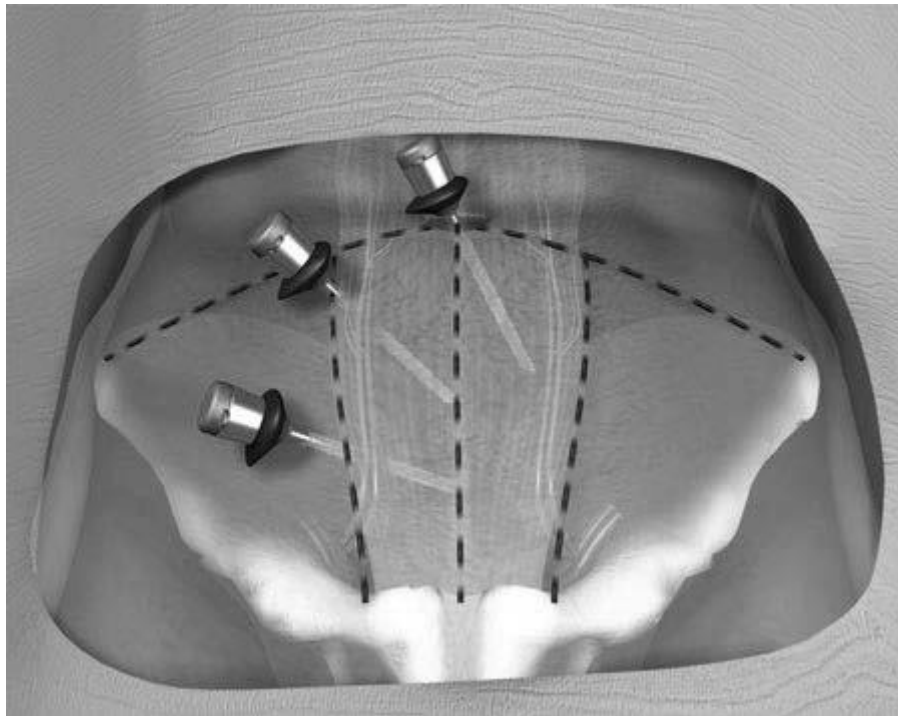


Abbildung 5 Positionierung der Trokare. Zentraler Trokar für die Optik (5 mm, 30°) und zwei kontralaterale Arbeitstrokare (5 mm). Die Arbeitstrokare wurden pararektal unter Sicht platziert. Abbildung übernommen aus Stolzenburg *et al.* (2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

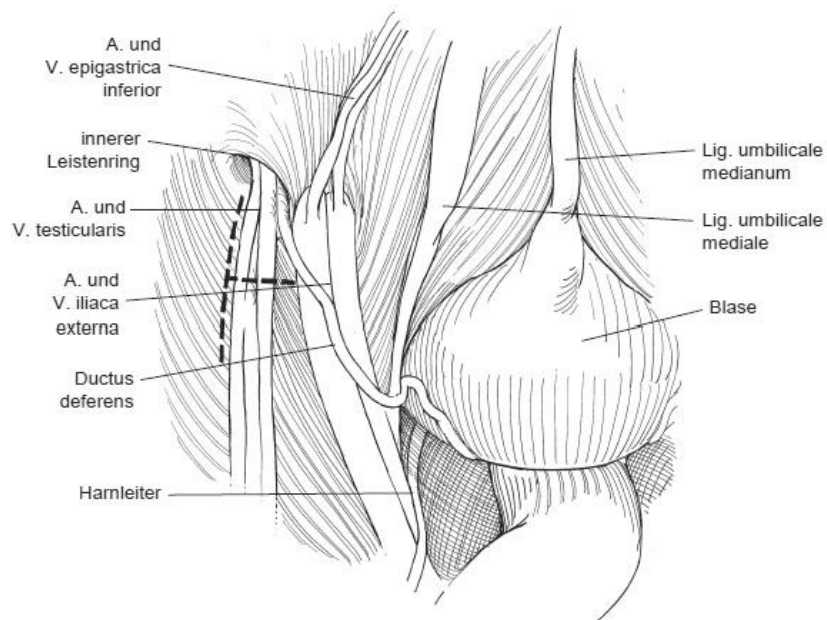


Abbildung 6 Darstellung der geplanten T-Inzision über den Samenstranggefäßen. Blick von dorso-kranial. Es erfolgte die T-förmige Inzision des Peritoneums und die Präparation der Samenstranggefäße. Abbildung entnommen aus Fisch und Chun (2017) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

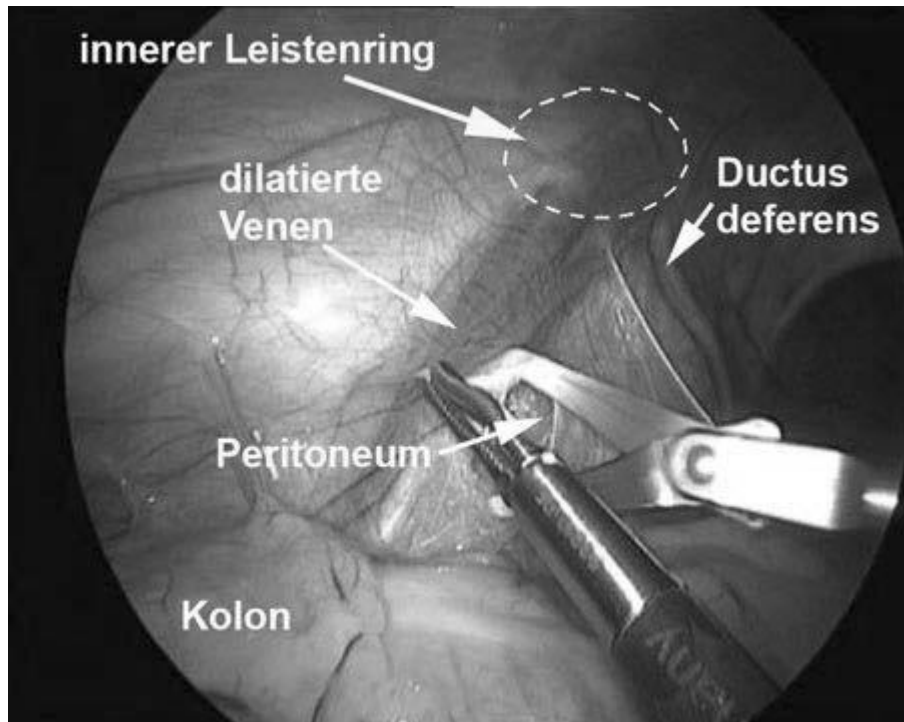


Abbildung 7 Inzision des Peritoneums und Separation der Samenstranggefäße. Zur Orientierung dienen der Innere Leistenring und der Ductus deferens. Nach T-förmiger Inzision des Peritoneums wurden die Samenstranggefäße vollständig von der Beckenwand separiert. Abbildung entnommen aus Stolzenburg *et al.* (2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

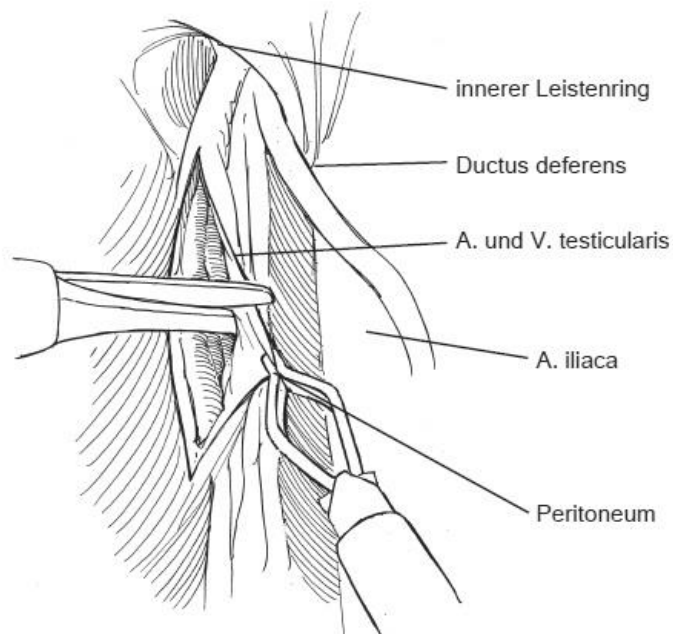


Abbildung 8 Schemazeichnung der Präparation der Venen. Nach Inzision des Peritoneums wurden die Samenstranggefäße dargestellt und separiert. Abbildung entnommen aus Fisch und Chun (2017) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Danach wurde der Kameraport eingelegt. Es folgte die Inspektion des Abdomens durch ein starres Laparoskop mit 5 mm Durchmesser und einer 30°-Optik. Wenn keine Auffälligkeiten am Darm bestanden und es keinen Hinweis auf Blutungen gab, wurden zwei Arbeitstrokare mit 5 mm Durchmesser kontralateral pararektal unter Sicht platziert (Abbildung 5). Nach Schaffung aller nötigen Zugänge wurde der Anulus inguinalis profundus dargestellt. Gegebenenfalls musste hierfür das Sigma mobilisiert werden. Anschließend wurden Ductus deferens, Arteria testicularis und Vena testicularis identifiziert. Die genannten Strukturen wurden durch T-förmige Inzision des Peritoneums 3 -5 cm proximal des inneren Leistenrings freigelegt (Abbildung 6). Die deutlich dilatierte Vena testicularis wurde separiert (Abbildung 7 und Abbildung 8). Geschont werden musste der Ductus deferens und die Arteria testicularis, sowie der Nervus genitofemoralis. Dieser Nerv befindet sich normalerweise in unmittelbarer Nähe der Gefäße und musste daher vor der Ligation zweifelsfrei identifiziert werden (Abbildung 9). Nach erneuter Darstellung der Arteria testicularis, wurde die Vene mit zwei bis drei Hem-o-lok®-Clips (Fa. Teleflex Medical Europe Ltd, Irland) ligiert (Abbildung 10). Im Zweifelsfall konnte eine Massenligatur der Gefäße inklusive Arteria testicularis erwogen werden, da der Hoden in der Regel über verbleibende Venen des Gubernakulums und des Ductus deferens ausreichend versorgt wird (Stolzenburg et al. 2011). Der Verschluss des Peritoneums erfolgte mit resorbierbaren Vicrylnähten (USP 3-0).

Nach erneuter sorgfältiger Inspektion des Abdomens auf Blutungen wurden die Trokare unter Sicht entfernt. Das Pneumoperitoneum wurde abgelassen und der Kameraport per Naht verschlossen. Alle Hautschnitte wurden verschlossen und anschließend verbunden.

Post-Operative Analgesie und Entlassung

Postoperativ erfolgte die Verlegung auf die urologische Station. Bei bestehenden Schmerzen stand dem Patienten eine Bedarfsmedikation aus Metamizol (Novalgin®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) 500 mg p.o. bis zu viermal täglich zur Verfügung. Nach einer Wundkontrolle am Tag nach der Operation wurde der Patient nach 48 Stunden in die Häuslichkeit entlassen.

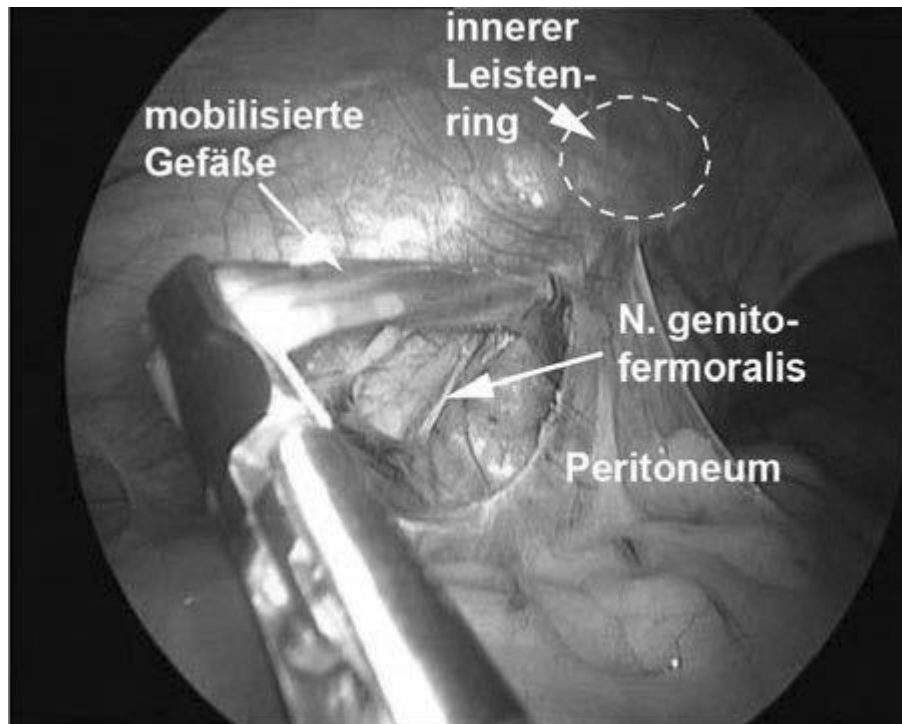


Abbildung 9 Darstellung des Nervus genitofemoralis. Der Nervus genitofemoralis verläuft in unmittelbarer Nähe der Samenstranggefäße. Daher musste der Nerv vor der Ligation zweifelsfrei identifiziert werden. Abbildung entnommen aus Stolzenburg *et al.* (2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

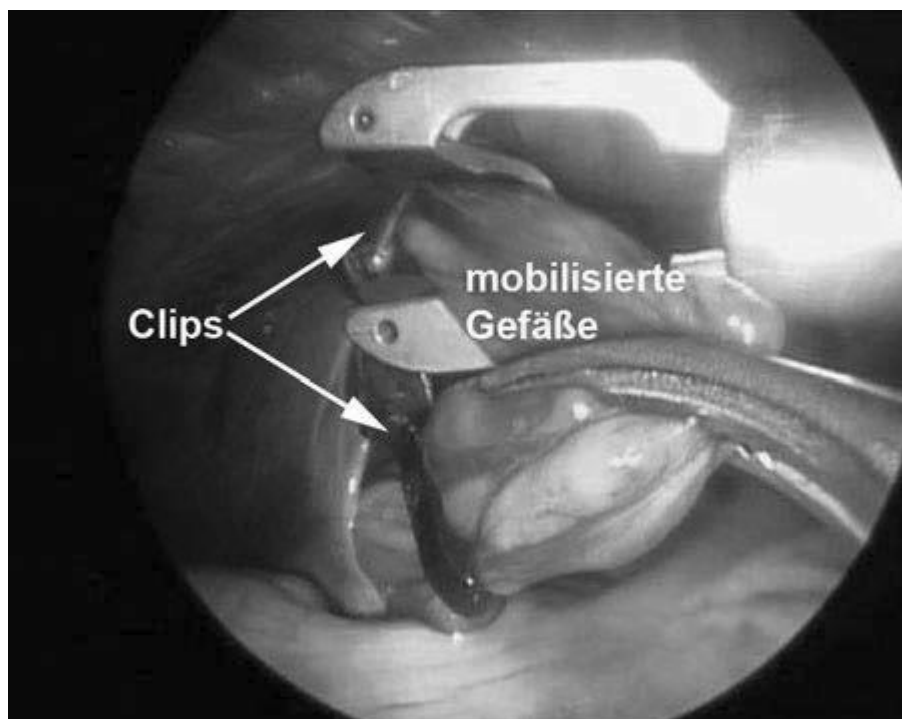


Abbildung 10 Ligatur der Vena testicularis. Die separierten Venen wurden mittels laparoskopischen Clips ligiert. Abbildung entnommen aus Stolzenburg *et al.* (2011) mit freundlicher Genehmigung des Verlages

2.2.5 Spermogramm

Bei allen Patienten wurden vor und nach der Operation Spermogramme angefertigt. Die Proben für die Spermogramme wurden in der urologischen Ambulanz des UKSH Campus Kiel gewonnen und anschließend im Labor der Klinik für Urologie ausgewertet. Einige Kontrollspermogramme wurden bei niedergelassenen Urologen oder Kinderwunschzentren erstellt.

Alle Spermogramme wurden nach WHO-Kriterien erstellt und ausgewertet. Bei Proben aus den Jahren nach 2010 wurde nach dem aktuellen WHO-Standard 5 verfahren (World Health Organization 2010). Die Spermogramme von 2010 und früher sind nach dem WHO-Standard 4 erstellt worden (World Health Organization 1999).

Probengewinnung, Verflüssigung und Makroskopischer Aspekt

Die Spermienproben wurden vor der Aufbereitung in der urologischen Ambulanz gewonnen. Hierfür sollten die Patienten vor ihrem Termin zur Ejakulatanalyse eine Karenzzeit von mehr als drei Tagen einhalten. Der Patient fing das Ejakulat bei der Masturbation in einen sterilen Probenbehälter auf. Der Probenbehälter war mit dem Patientennamen und Geburtsdatum versehen, um eine Verwechslung der Probe auszuschließen.

An eine erste makroskopische Inspektion schloss sich anschließend die Verflüssigung an. Die Verflüssigungszeit betrug in der Regel 30 Minuten bei Raumtemperatur, jedoch nicht länger als 60 Minuten. Nach der Verflüssigung wurde der erste makroskopische Aspekt auf Homogenität und ein grau-opales Aussehen kontrolliert.

Die Viskosität der Probe wurde makroskopisch beurteilt. Anschließend wurde das Ejakulatvolumen mittels Aufziehens in eine 10 ml Einmalspritze bestimmt. Der pH-Wert wurde zweifach mit Indikatorpapier gemessen. Zunächst mit Universalindikatorpapier CHEMSOLUTE® (für pH 2,0 – 9,0) der Firma Th. Geyer GmbH & Co. KG (Renningen). Anschließend erfolgte eine zweite Kontrolle des pH-Wertes mit Indikatorpapier der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG (Karlsruhe) für pH-Werte im Bereich 4,5 – 10. Eine olfaktorische Untersuchung ist in der aktuellen Version des WHO Laborhandbuches zur Untersuchung und Aufbereitung des menschlichen Ejakulates nicht mehr vorgesehen. Eine Untersuchung auf Leukozyten erfolgte mittels Combur 2 Test® LN der Firma Roche Diagnostics GmbH.

Motilität

Zur Bestimmung der Motilität wurden 10 µl Ejakulat auf einen Objektträger pipettiert, mit einem Deckglas abgedeckt und unter 400facher Vergrößerung begutachtet. Anschließend wurden unter dem Phasenkontrastmikroskop mindestens zweimal 100 Spermien mit Hilfe einer Thoma Zählkammer ausgezählt. Die Beweglichkeit der ausgezählten Spermien wurde in die Kategorien Progressive Motilität (PR), Nichtprogressive Motilität (NP) und Immotilität (IM) eingeteilt und prozentual angegeben. Progressiv-motile Spermien bewegen sich im Ejakulat mit einer gerichteten Vorwärtsbewegung, wohingegen nichtprogressiv-motile Spermien sich ungerichtet in lokalen Kreisbewegungen bewegen. Immotile Spermien zeigen keine Beweglichkeit unter dem Mikroskop. Die Kategorie PR nach WHO-5 Standard entspricht den Kategorien a+b nach WHO-4 Standard. Die Kategorien NP und IM entsprechen der Kategorie c nach WHO-4 Standard.

Die Normwerte betragen für die Gesamtmotilität ($PR + NP \geq 40\%$) und für die Progressive Motilität ($PR \geq 32\%$). Unter dem Normwert für progressive Motilität liegt eine Asthenozoospermie vor. Von biologischer Bedeutung ist zudem die Gesamtzahl progressiv-motiler Spermien im Ejakulat (Total motile sperm count, TMSC) und die Gesamtzahl motiler Spermien im Ejakulat.

Insbesondere der TMSC ist in der Reproduktionsmedizin von Bedeutung, wird er oftmals als Entscheidungskriterium für oder gegen verschiedene Techniken der künstlichen Befruchtung herangezogen. Für die Berechnung des TMSC wird die Gesamtzahl progressiv-motiler Spermien pro Ejakulat errechnet (PR). Hierfür wird die Spermienkonzentration mit dem Ejakulatvolumen und mit dem Prozentsatz für progressive Motilität (PR) multipliziert. Als Grenzwert für eine natürliche Befruchtung schlagen mehrere Autoren eine $TMSC > 20 \times 10^6$ vor (Hamilton et al. 2015; Borges et al. 2016; Ayala et al. 1996).

Vitalität

Die Vitalität wurde direkt nach der Motilitätsbestimmung beurteilt. Hierfür wurden 5 µl Ejakulat mit 5 µl Eosinfärbelösung (Eosin 0,5%, Firma Walter-CMP GmbH & Co. KG, Kiel) versetzt und auf einem Objektträger 30 Sekunden inkubiert. Anschließend erfolgte die Auszählung von mind. 200 Spermien. Hieraus wurden die prozentualen Anteile der gefärbten (toten) Spermien im Vergleich zu den nicht-gefärbten (lebendigen) Spermien gebildet. Der Anteil toter Spermien sollte den Anteil immotiler Spermien nicht überschreiten. Der Normwert für vitale Spermien beträgt $\geq 58\%$.

Spermienkonzentration und Spermienanzahl

Um die Spermienkonzentration zu ermitteln musste zunächst der WHO-Puffer hergestellt werden. Hierfür wurden 50,0 g Natriumhydrogencarbonat mit 10,0 ml Formaldehydlösung (35%) gemischt. Anschließend wurde die Lösung mit destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt. Der Ansatz wurde auf dem Magnetrührer gemischt und anschließend filtriert.

Von der Spermienprobe wurde ein Aliquot mit WHO-Puffer im Verhältnis 1:20 verdünnt. Für diesen Zweck wurden standardmäßig 20 µl Ejakulat mit 380 µl WHO-Puffer gemischt. Von der Verdünnung wurden 10 µl in eine Thoma-Zeiß-Zählkammer pipettiert. In der Zählkammer wurden vier diagonale und ein Eckquadrat ausgezählt. Es wurden nur intakte Spermien in die Zählung eingeschlossen.

Die gezählten Spermien in den fünf Quadraten entsprachen der Spermienkonzentration in Spermien $\times 10^6$ / ml. Der Normwert für die Spermienkonzentration beträgt $\geq 15 \times 10^6$ Spermien / ml. Unter diesem Wert liegt eine Oligozoospermie vor. Die Spermienzahl pro Ejakulat (TSC) wurde ermittelt, in dem die Spermienkonzentration mit dem Ejakulatvolumen multipliziert wurde. Der Normwert für die Spermienzahl in einem Ejakulat beträgt $\geq 39 \times 10^6$ Spermien.

Morphologie

Für die Beurteilung der Morphologie der Spermien wurde ein 10 µl Aliquot auf einem Objektträger ausgestrichen. Anschließend wurde der Ausstrich luftgetrocknet. Der getrocknete Ausstrich wurde mittels Diff-Quick-Verfahren fixiert und gefärbt. Für die Fixation wurde der Objektträger 15 Sekunden in Triarylmethan (1,8 mg Triarylmethan gelöst in 1000 ml Methanol 95%) getaucht. Anschließend wurde der Objektträger 10 Sekunden in die Färbelösung I (eosinophiles Xanthen, rot) getaucht und dann für 5 Sekunden in die Färbelösung II (basophiles Thiazin, blau). Abschließend wurden überschüssige Farbreste unter Leitungswasser abgespült.

Für die Beurteilung der Spermienmorphologie wurden nur Spermien mit Kopf und Schwanz herangezogen. Eine erste Einteilung erfolgte in normal- und pathologisch-konfigurierte Spermien. Anschließend wurden die Deformationen noch in Kopfteil, Mittelstück oder Schwanzteil differenziert. Die Häufigkeit der einzelnen Deformitäten wurden in Prozent angegeben. Auch wurde das gefärbte Präparat genutzt um Rundzellen (Leukozyten oder Spermiogenesenzellen) auszuzählen.

Der Normwert für normal geformte Spermatozoen beträgt ≥ 4 %. Unter diesem Wert liegt eine Teratozoospermie vor. Von biologischer Bedeutung ist speziell die Gesamtzahl normal-konfigurierter Spermien im Ejakulat. Hierfür wird die Gesamtzahl der Spermien pro Ejakulat mit dem Prozentsatz für normal-geformte Spermatozoen multipliziert.

Befundung

Am Schluss der Spermogrammuntersuchung stand die Befundung. Hierfür wurden die erhobenen Werte mit den Referenzwerten laut WHO 5 Standard (World Health Organization 2010) verglichen (Tabelle 3). In die Studie wurden nur Patienten mit Oligo- und/oder Astheno- und/oder Teratozoospermie oder Patienten mit Azoospermie eingeschlossen.

Tabelle 3 Normwerte der Spermogrammparameter nach WHO-5 Standard

| Ejakulatparameter | Unterer Referenzwert |
|--|----------------------|
| Ejakulatvolumen [ml] | 1,5 |
| Spermienkonzentration [$\times 10^6$ /ml] | 15 |
| Spermienzahl [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 39 |
| Gesamtmotilität (PR + NP) [%] | 40 |
| Progressiv-Motilität (PR) [%] | 32 |
| TMSC [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 12,5 |
| Normalformen [%] | 4 |
| Normalformen [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 1,6 |

TMSC: Total motile sperm count, PR: Progressiv motill, NP: nicht progressiv motill

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Diagramme erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel® (Version 1902) der Firma Microsoft Corporation (Redmont, Washington, USA) und der Software GraphPad PRISM® (Version 5.00, GraphPad Software Inc., San Diego California USA). Die statistische Auswertung der Spermogramme wurde nach den Vorschlägen von Pospeschill und Siegel durchgeführt (Pospeschill und Siegel 2018).

Untersucht wurden Unterschiede der Mittelwerte der Spermienkonzentration, der Spermienmotilität und der Spermienmorphologie vor und nach der Operation. Hierzu wurden zunächst die Merkmale auf Ausreißer und Normalverteilung untersucht. Dies wurde umgesetzt mit der Analyse der Abweichungen vom Mittelwert in Boxplot-Diagrammen. Zusätzlich wurde auf Normalverteilung getestet mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Ein nicht-signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$) sprach für eine Normalverteilung der Merkmale. Bei normalverteilten Merkmalen erfolgte die statistische Auswertung mittels zweiseitigem gepaarten t-Test für verbundene Stichproben. Wenn ein Merkmal die Voraussetzung der Normalverteilung nicht erfüllte, erfolgte die Analyse mittels exaktem Wilcoxon-Rang-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgesetzt. Zur Ermittlung der Effektstärke wurde das Verfahren nach Spearman angewandt. Die Beurteilung der Effektgröße erfolgte nach der Einteilung Cohens

(Cohen 1992). Folglich spricht ein $r < 0,1$ für einen kleinen Effekt. Ein $r < 0,25$ spricht für einen mittleren Effekt und ein $r > 0,4$ spricht für einen starken Effekt.

In der Gruppe der Patienten mit Azoospermie war auf Grund der kleinen Fallzahlen eine sinnvolle Auswertung in Hinblick auf statistische Signifikanz nicht möglich. Daher erfolgte in dieser Gruppe die Auswertung mittels deskriptiver Statistik.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

Bei der Archivrecherche wurden 27 Patienten identifiziert, die in die Studie eingeschlossen werden konnten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 30,1 Jahre (Median = 31 Jahre; minimales Alter: 18 Jahre; maximales Alter 41 Jahre). Die Altersverteilung zeigte, dass über die Hälfte der Patienten (52%) zwischen 30 und 40 Jahre alt waren (Abbildung 11). Den zweitgrößten Anteil machten Patienten der Altersgruppe 20 bis 30 Jahre aus (29%). Von den Patienten zeigten präoperativ 5 Patienten eine Azoospermie (19%) und 22 Patienten ein OAT-Syndrom (81%). Bei 17 der eingeschlossenen Patienten (55%) lag zudem die Diagnose unerfüllter Kinderwunsch in der Anamnese vor.

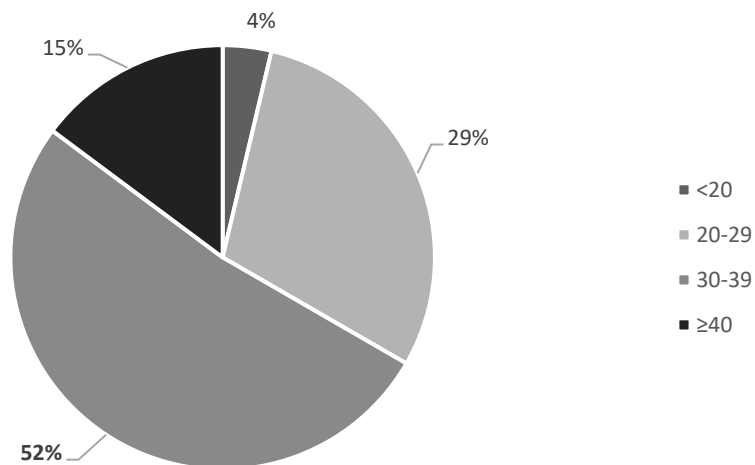


Abbildung 11 Prozentuale Altersverteilung im Patientenkollektiv. Die Altersverteilung zeigt, dass über die Hälfte der Patienten über 30 Jahre alt. Nur ein kleiner Teil der Patienten (4%) war zum Zeitpunkt der Operation unter 20 Jahre alt.

3.1.1 OP-Anamnese

Bei den untersuchten Patienten wurden bei 4 Patienten (15%) bereits eine antegrade Varikozelensklerosierung nach Tauber in der OP-Anamnese gefunden. Bei einem weiteren Patienten (4%) wurde eine offene Varikozelenligatur nach Palomo in der OP-Anamnese erhoben. Ein weiterer Patient (4%) präsentierte in seiner OP-Anamnese eine beidseitige Hydrozelektomie. Hinzu kamen ein Patient (4%) mit Z.n. TESE und ein Patient (4%) mit Z.n. Orchidopexie und Funikulolyse. Nur ein Patient (4%) wurde bereits zuvor laparoskopisch operiert.

3.1.2 Varikozelengrad

Von den eingeschlossenen Patienten präsentierten 19 Patienten (70%) eine linksseitige Varikozele vor der Operation. Bei weiteren 8 Patienten (30%) wurde präoperativ eine beidseitige Varikozele dokumentiert. Isolierte rechtsseitige Varikozelen wurden bei keinem Patienten diagnostiziert (Abbildung 12). 16 Patienten (62%) zeigten vor der Operation eine Varikozele dritten Grades. Bei den restlichen 10 Patienten (38%) wurde in der körperlichen Untersuchung Varikozelen zweiten Grades diagnostiziert. Bei einem Patienten wurde der Grad der Varikozele nicht dokumentiert. Erstgradige Varikozelen oder subklinische Varikozelen waren im Patientengut nicht vorhanden (Abbildung 13).

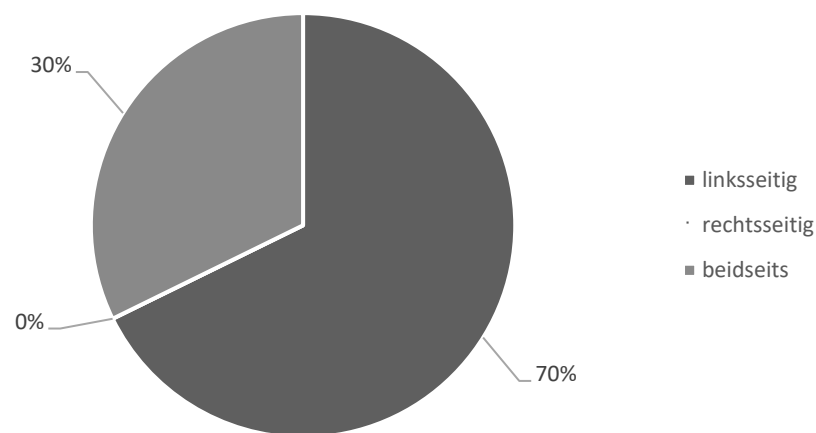


Abbildung 12 Präoperative Seitenverteilung der Varikozelen. Die Mehrzahl der Varikozelen war linksseitig lokalisiert. Isoliert rechtsseitige Varikozelen wurden im Patientenkollektiv nicht beobachtet.

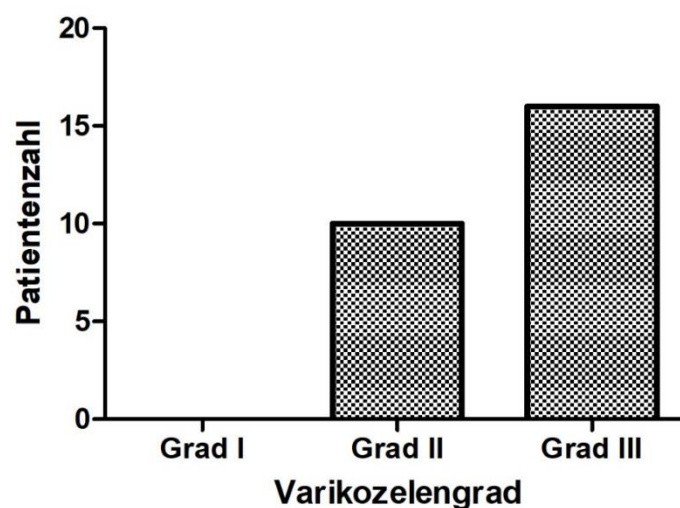


Abbildung 13 Präoperativer Varikozelengrad. Im Patientenkollektiv wurden ausschließlich Varikozelen zweiten oder dritten Grades beobachtet.

3.1.3 Hormonwerte

Die präoperative endokrinologische Diagnostik lag bei 9 Patienten vor. Bei diesen Patienten zeigte sich in 2 Fällen ein Normogonadismus (22%) und in 7 Fällen ein Hypogonadismus (78%). Bei den Patienten mit Hypogonadismus konnten normwertige oder erhöhte Gonadotropine festgestellt werden. 4 Patienten (44%) zeigten einen hypergonadotropen Hypogonadismus und 3 Patienten (33%) einen normogonadotropen Hypogonadismus. Insbesondere in der Gruppe NOA zeigten 4 von 5 Patienten einen hypergonadotropen Hypogonadismus. Eine postoperative endokrine Diagnostik lag bei keinem Patienten vor.

3.1.4 Operationsdauer und Komplikationen

Die durchschnittlicher Operationsdauer betrug 53 Minuten. Die kürzeste Operation wurde in 17 Minuten durchgeführt, während die längste Operation 120 Minuten benötigte (Abbildung 14). Es traten während keiner Operation Komplikationen auf.

3.2 Spermiogrammbefunde

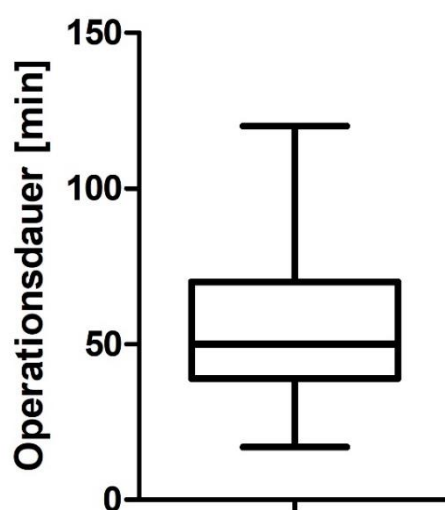


Abbildung 14 Operationsdauer der laparoskopischen Varikzelenligatur. Der Mittelwert der Operationsdauer betrug 53 Minuten. Die Whiskers des Boxplots markieren maximale und minimale Operationsdauer. 25%-Perzentile = 36 Minuten, 75%-Perzentile = 69 Minuten.

Vor der operativen Behandlung mittels laparoskopischer Varikozelektomie zeigten 22 Patienten (81%) eine Oligo- und/oder Astheno- und/oder Teratozoospermie in der Spermienuntersuchung. Hinzu kamen 5 Patienten mit einer Azoospermie (19%) (Abbildung 15).

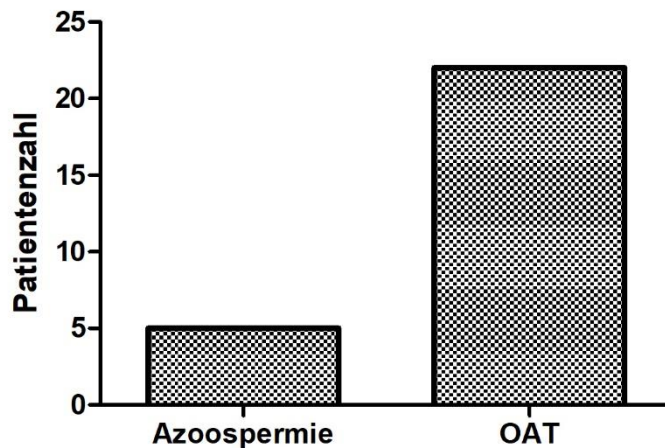


Abbildung 15 Spermogrammbeefunde vor laparoskopischer Varikozelenligatur. Im Patientenkollektiv zeigten präoperativ 5 Patienten eine Azoospermie und 22 Patienten eine OAT (OAT = Oligo +/- Asthenio +/- Teratozoospermie)

Die Kontrolluntersuchung erfolgte ein Jahr nach der Operation (Mittelwert = 11,6 Monate, Standardabweichung = 8 Monate). In dieser Untersuchung zeigten nur noch 4 Patienten eine Azoospermie (15%). Weitere 16 Patienten zeigten in der Kontrolluntersuchung ein OAT-Syndrom (59%). Hinzu kamen 7 Patienten (26%) mit einer Normalisierung der Spermogrammparameter (Abbildung 16).

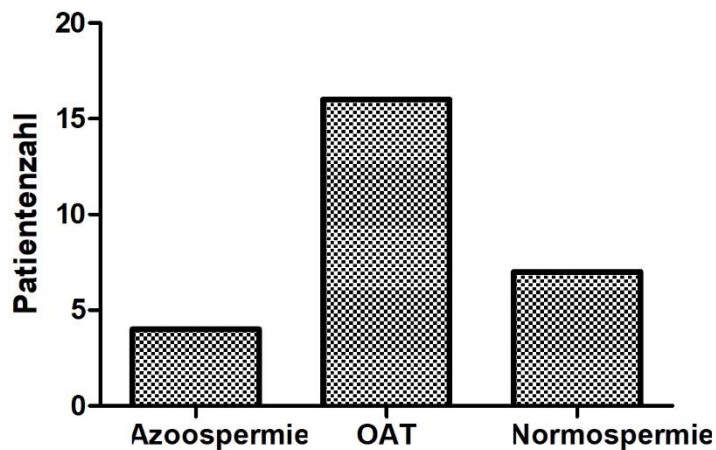


Abbildung 16 Spermogrammbeefunde nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Postoperativ zeigten 4 Patienten eine Azoospermie, weitere 16 Patienten eine OAT und 7 Patienten eine Normospermie. (OAT = Oligo +/- Asthenio +/- Teratozoospermie)

In der detaillierten Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigt sich in der Gruppe Azoospermie bei 1 von 5 Patienten eine Verbesserung des Ausgangsbefundes. Bei diesem Patienten wurde bei der Kontrolluntersuchung ein OAT-Syndrom festgestellt (Tabelle 4).

Bei den Patienten der Gruppe OAT war eine Befundverbesserung hin zu einer Normalisierung der Spermogrammparameter bei 7 von 22 Patienten zu beobachten (32%). Bei keinem Patienten wurde im Verlauf eine Verschlechterung zum Ausgangsbefund festgestellt. Eine Persistenz des Ausgangsbefundes erfuhren 15 Patienten (68%).

Tabelle 4 Vergleich der präoperativen und postoperativen Spermogrammbefunde

| Präoperatives Spermogramm | Gruppe Azoospermie [n (%)] | Gruppe OAT [n (%)] |
|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| | 5 (19%) | 22 (81%) |
| Postoperatives Spermogramm | Gruppe Azoospermie [n (%)] | Gruppe OAT [n (%)] |
| Azoospermie | 4 (80%) | 0 (0%) |
| OAT | 1 (20%) | 15 (68%) |
| Normospermie | 0 (0%) | 7 (32%) |

OAT : Oligo +/- Astheno +/- Teratozoospermie

Zusätzlich erfolgte die Auswertung der einzelnen Spermogrammparameter. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Spermogrammparameter vor der Operation.

Tabelle 5 Spermogrammparameter bei Patienten mit OAT vor OP

| Spermogrammparameter | Vor OP | | |
|--|------------|--------------------|------------|
| | Mittelwert | Standardabweichung | Spannweite |
| Ejakulatvolumen [ml] | 2,8 | 1,6 | 7,5 |
| Spermienkonzentration [$\times 10^6$ /ml] | 22,5 | 28,3 | 122 |
| Spermienzahl [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 57,6 | 67,9 | 304 |
| Gesamtmotilität (PR + NP) [%] | 33 | 19 | 71 |
| Progressiv-Motilität (PR) [%] | 24 | 18 | 63 |
| TMSC [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 15,8 | 27,6 | 123,7 |
| Normalformen [%] | 9 | 20 | 74 |
| Normalformen [$\times 10^6$ /Ejakulat] | 4,7 | 9,7 | 36,6 |

PR + NP: Progressiv- und nicht-progressiv motile Spermien, PR: Progressiv-motile Spermien, TMSC: Total motile sperm count
OAT: Oligo +/- Astheno +/- Teratozoospermie

Tabelle 6 zeigt im Vergleich die Spermogrammparameter nach der operativen Behandlung.

Tabelle 6 Spermogrammparameter bei Patienten mit OAT nach OP

| Spermogrammparameter | Nach OP | | |
|---|------------|--------------------|------------|
| | Mittelwert | Standardabweichung | Spannweite |
| Ejakulatvolumen [ml] | 2,4 | 1,1 | 4,2 |
| Spermienkonzentration [$\times 10^6/\text{ml}$] | 53,2 | 48,1 | 176 |
| Spermienzahl [$\times 10^6/\text{Ejakulat}$] | 136,7 | 110,3 | 354 |
| Gesamtmotilität (PR + NP) [%] | 42 | 21 | 67 |
| Progressiv-Motilität (PR) [%] | 31 | 21 | 67 |
| TMSC [$\times 10^6/\text{Ejakulat}$] | 46,3 | 59,2 | 258,2 |
| Normalformen [%] | 10 | 21 | 80 |
| Normalformen [$\times 10^6/\text{Ejakulat}$] | 19,0 | 60,4 | 288 |

PR + NP: Progressiv- und nicht-progressiv motile Spermien, PR: Progressiv-motile Spermien, TMSC: Total motile sperm count, OAT: Oligo +/- Astheno +/- Teratozoospermie

3.2.1 Motilität

Es wurde sowohl die Gesamtmotilität (PR + NP), als auch die Progressivmotilität (PR) untersucht. Die Progressivmotilität (PR) bei Patienten mit OAT-Syndrom lag nach der Operation (Mittelwert = 31%, 95%-Konfidenzintervall: 22% - 40%) höher als davor (Mittelwert = 24%, 95%-Konfidenzintervall: 16% - 31%). Diese Zunahme war statistisch nicht signifikant (zweiseitig gepaarter t-Test: $t(21) = 1,84$; $p = 0,08$).

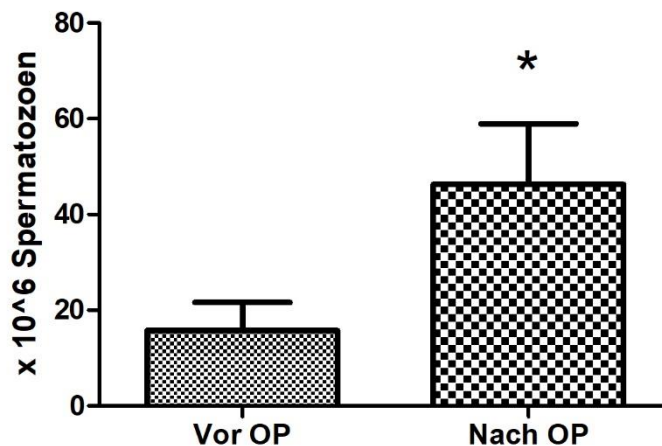


Abbildung 17 TMSC vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Der TMSC stieg nach der Operation von $15,8 \times 10^6$ Spermatozoen (SEM = 5,89) auf $46,3 \times 10^6$ Spermatozoen (SEM = 12,61). (TMSC = Total motile sperm count, SEM = Standardfehler, * = signifikant)

Die Anzahl progressiv-motiler Spermien pro Ejakulat (TMSC) wurde mittels Standardabweichungen vom Mittelwert auf Ausreißer untersucht. Es befand sich ein starker Ausreißer im Datensatz.

Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,0001$). Daher erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test. Der Mittelwert des TMSC bei Patienten mit OAT-Syndrom lag vor der Operation bei $15,8 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat (95%-Konfidenzintervall: $3,5 - 28,0 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat, Abbildung 17). Nach der Operation lag der Mittelwert bei $46,3 \times 10^6$ progressiv-motiler Spermien / Ejakulat (95%-Konfidenzintervall: $20,1 - 72,6 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat). Der beobachtete Anstieg war statistisch signifikant (exakter Wilcoxon-Test: $p = 0,0012$, $n = 22$). Die Effektstärke nach Cohen liegt bei $r = 0,36$ und spricht für einen mittelstarken Effekt.

Die Gesamtmotilität (PR + NP) nach WHO bei Patienten mit OAT-Syndrom lag nach der Operation (Mittelwert = 42%, 95%-Konfidenzintervall: 32% - 51%) höher als davor (Mittelwert = 33%, 95%-Konfidenzintervall: 25% - 41%). Die Daten wurden mittels Standardabweichungen vom Mittelwert auf Ausreißer untersucht. Es befand sich ein starker Ausreißer im Datensatz. Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test normalverteilt ($p > 0,05$). Daher erfolgte die Analyse mittels zweiseitigem gepaartem t-Test. Diese Zunahme erwies sich als statistisch signifikant (zweiseitig gepaarter t-Test: $t(21) = 2,134$; $p = 0,045$, Abbildung 8).

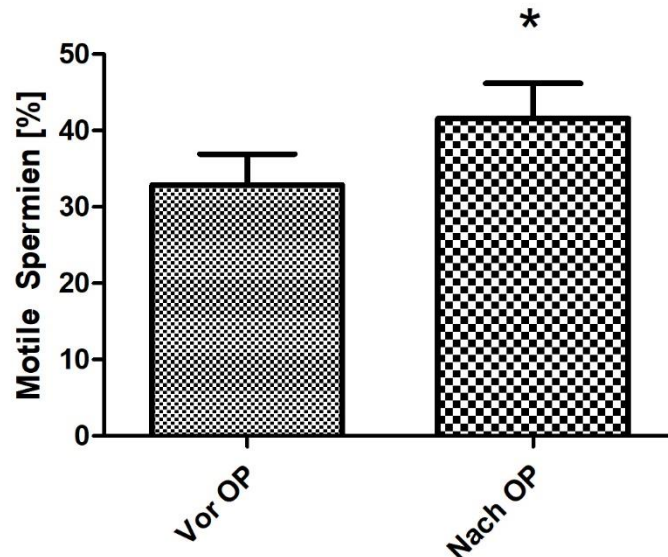


Abbildung 18 Motile Spermien im Ejakulat vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Der Anteil motiler Spermien stieg nach der Operation von 33% (SEM = 4,0) auf 42% (SEM = 4,6). (SEM = Standardfehler, * = signifikant)

In der Gruppe Azoospermie konnte bei einem Patienten postoperativ Spermien nachgewiesen werden. Der Anteil progressiv-motiler Spermien lag bei diesem Patienten bei 25%, der TMSC bei 1×10^6 progressiv-motiler Spermien / Ejakulat und der Anteil motiler Spermien bei 50%. Dies entspricht einer

Asthenozoospermie nach WHO-5. Bei allen anderen Patienten der Gruppe persistierte eine Azoospermie, womit keine motilen Spermien nachgewiesen wurden.

3.2.2 Konzentration

Vor der operativen Behandlung mittels laparoskopischer Varikozelenligatur zeigte sich in der Gruppe OAT eine Spermienkonzentration von $22,5 \times 10^6$ Spermien / ml (95%-Konfidenzintervall: $9,9 - 35,0 \times 10^6$ Spermien / ml). Nach der Operation stieg der Mittelwert der Spermienkonzentration auf $53,2 \times 10^6$ Spermien / ml (95%-Konfidenzintervall: $31,9 - 74,5 \times 10^6$ Spermien / ml). Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer. Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Es erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test. Diese Zunahme war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,0035$, $n = 22$). Die Entwicklung der Spermienkonzentration ist in Abbildung 19 dargestellt.

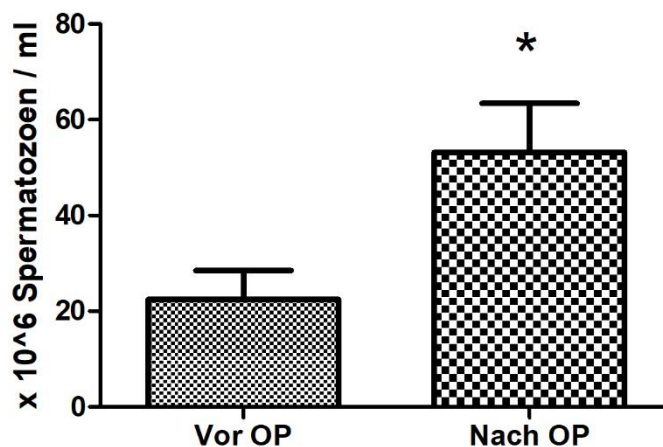


Abbildung 19 Spermienkonzentration vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Die Spermienkonzentration stieg nach der Operation von $22,5 \times 10^6$ Spermien / ml (SEM = 6,0) auf $53,2 \times 10^6$ Spermien / ml (SEM = 10,3). (SEM = Standardfehler, * = signifikant)

Die biologisch relevante Gesamtzahl an Spermatozoen pro Ejakulat (Total Sperm Count, TSC) ergibt sich aus der Spermienkonzentration multipliziert mit dem Ejakulatvolumen. In der Gruppe OAT wurden die Daten des TSC auf Ausreißer untersucht. Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer. Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Es erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Tests. Die Entwicklung des TSC ist in Abbildung 20 dargestellt. Die Gesamtzahl der Spermien pro Ejakulat lag nach der Operation (Mittelwert = $136,7 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat, 95%-Konfidenzintervall: $87,8 - 185,6 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat) höher als davor (Mittelwert = $57,6 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat, 95%-Konfidenzintervall: $27,5 - 8,8 \times 10^6$ Spermien / Ejakulat) Diese

Zunahme der Spermienzahl war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,0047$, $n = 22$). Die Effektstärke nach Spearman liegt bei $r = 0,24$ und spricht für einen mittelstarken Effekt.

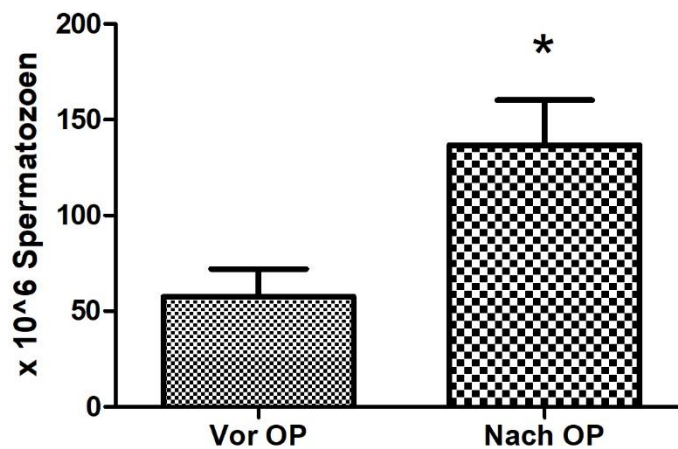


Abbildung 20 Total sperm count vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Der TSC stieg nach der Operation von $57,6 \times 10^6$ Spermatozoen (SEM = 14,5) auf $136,7 \times 10^6$ Spermatozoen (SEM = 23,5). (TSC = Total sperm count, SEM = Standardfehler, * = signifikant)

In der Gruppe Azoospermie konnte bei einem Patienten postoperativ Spermien nachgewiesen werden. Der Spermienkonzentration lag bei diesem Patienten bei 4×10^6 Spermien / ml und der TSC bei 4×10^6 Spermien im Ejakulat. Dies entspricht einer Oligozoospermie nach WHO-5. Bei allen anderen Patienten der Gruppe persistierte eine Azoospermie, womit keine Spermien nachgewiesen wurden.

3.2.3 Morphologie

Es wurde der Anteil normal-geformter Spermatozoen und die Anzahl an Normalformen pro Ejakulat untersucht. In der Gruppe OAT erhöhte sich der Anteil an Normalformen nach der Varikozelenligatur leicht (Mittelwert = 9,9%, 95%-Konfidenzintervall: 0,6% - 19,2%; vor OP Mittelwert = 8,8%, 95%-Konfidenzintervall: 0% - 17,8%). Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Es erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Tests. Die Zunahme erwies sich als statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,16$, $n = 22$).

Die Daten der Anzahl normal-geformter Spermatozoen pro Ejakulat wurden mittels Standardabweichungen vom Mittelwert auf Ausreißer untersucht. Es befand sich zwei starke Ausreißer in den Daten. Die Differenz der Pre- und Post-Testscores waren gemäß dem Shapiro-Wilk Test nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Daher erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Test. Die Entwicklung der Normalformen pro Ejakulat ist in Abbildung 21 dargestellt. Der Mittelwert betrug vor der Operation $4,7 \times 10^6$ Normalformen / Ejakulat (95%-Konfidenzintervall: $0,3 - 9,0 \times 10^6$). Nach der Varikozelenligatur betrug der Mittelwert $19,0 \times 10^6$ Normalformen/ Ejakulat (95%-Konfidenzintervall:

0 – 45,8 x10⁶ Spermien / Ejakulat). Dieser Anstieg war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test $p = 0,029$, $n = 22$). Die Effektstärke nach Spearman liegt bei $r = 0,57$ und spricht für einen starken Effekt.

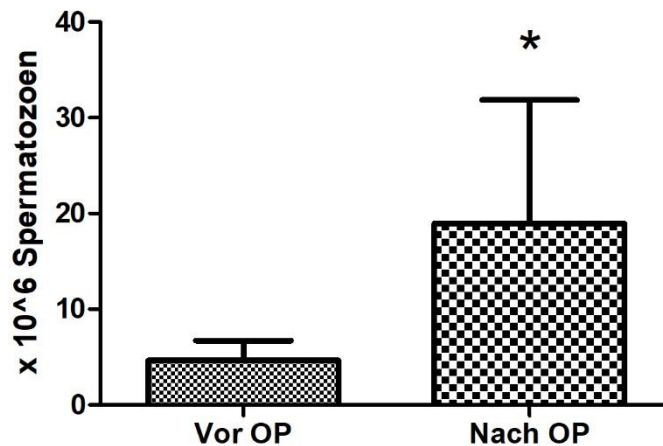


Abbildung 21 Normalformen pro Ejakulat vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur.
 Die Anzahl an Normalformen stieg nach der Operation von 4,7 x 10⁶ Spermatozoen (SEM = 2,0) auf 19,0 x 10⁶ Spermatozoen (SEM = 12,9). (SEM = Standardfehler, * = signifikant)

In der Gruppe Azoospermie konnte bei einem Patienten postoperativ Spermien nachgewiesen werden. Der Anteil an normal-geformten Spermatozoen lag bei diesem Patienten bei 1% und es konnten 400.000 Normalformen im Ejakulat gemessen werden. Dies entspricht einer Teratozoospermie nach WHO-5. Bei allen anderen Patienten der Gruppe persistierte eine Azoospermie, womit keine Spermien nachgewiesen wurden.

4 Diskussion

Seit dem Jahr 2007 wird das Verfahren der laparoskopischen Varikozelenligatur am UKSH Campus Kiel angewendet. Im Laufe der letzten Jahre hat dieses moderne Verfahren mit der klassischen Sklerosierung der Varikozele nach Tauber in seiner Relevanz gleichgezogen, wenn es die Sklerosierung als Standardverfahren der operativen Varikozelenbehandlung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein nicht gar abgelöst hat. Der allgemein vorherrschende Trend zur minimal-invasiven Chirurgie und insbesondere zur Roboter-assistierten Chirurgie in der Urologie bestimmt die Entwicklung der operativen Urologie. Die Methode der laparoskopischen Varikozelenligatur lässt sich auf roboter-assistierte Verfahren übertragen und erste Erfahrungen mit der Technik sind schon beschrieben (Corcione et al. 2005). Daher ist abzusehen, dass sich der Stellenwert der laparoskopischen Varikozelenligatur in Zukunft weiter etablieren wird.

Der Zusammenhang zwischen Varikozelen, Infertilität und unerfülltem Kinderwunsch ist seit Jahrzehnten Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen. Das Modell der Varikozele als fortschreitende Erkrankung mit progressiver Schädigung der Spermatogenese wird heutzutage weitgehend akzeptiert (Gorelick und Goldstein 1993). Die Frage, ob diese Einschränkungen der reproduktiven testikulären Funktionen reversibel sind, bestimmt die Diskussion nach dem optimalen Zeitpunkt der operativen Varikozelenbehandlung. Trotzdem scheint eine protektive Varikozelentherapie bei Jugendlichen ohne pathologische Spermiogrammbefunde keine Vorteile für die Patienten zu bieten. Somit bleibt der optimale Therapiezeitpunkt Gegenstand aktueller Debatten (Stein et al. 2019).

Der unerfüllte Kinderwunsch ist eine multidisziplinäre Diagnose. Die Gründe hierfür liegen in der Mehrzahl der Paarsterilitäten bei der Frau, jedoch betonen Wolff und Stute, dass in ca. einem Drittel der Fälle die Ursache beim Mann vermutet werden muss (Wolff und Stute 2013). Bei unauffälligen Befunden der Partnerin erfolgt in der Regel eine andrologische Diagnostik des Mannes. Varikozelen und Alterationen der Spermiogrammparameter sind häufige Befunde dieser andrologischen Diagnostik (Michel et al. 2016). Bei Ausschluss anderer Ursachen für die reduzierten Spermiogrammbefunde bleibt die Varikozelenligatur als Therapieverfahren der männlichen Infertilität. Das Ziel der operativen Behandlung kann eine Normalisierung der Spermiogrammparameter sein und somit für den Patienten die spontane Konzeption (Kliesch 2017). Die Erfahrung zeigt jedoch, dass nicht alle Patienten in diesem Umfang von der Behandlung profitieren. Der Zusammenhang zwischen Befunden im Spermioogramm und der spontanen Schwangerschaftsrate ist noch Gegenstand der Forschung und wird immer wieder kontrovers diskutiert (Esteves et al. 2012). Konsens ist, dass der Erfolg der verschiedenen Techniken der künstlichen Befruchtung mit der Qualität des Ejakulates steigt.

Daher hat im klinischen Alltag die operative Varikozelenbehandlung zum Ziel, die Spermogrammparameter zu verbessern, um den betroffenen Patienten weniger invasive Techniken der künstlichen Befruchtung zu ermöglichen (Samplaski et al. 2017).

Für die Patienten als auch für die Behandler ist eine systematische und kritische Auswertung der laparoskopischen Varikozelenligatur von hoher Relevanz. In der deutschsprachigen Literatur finden sich keine Arbeiten zur Auswertung der laparoskopischen Varikozelenligatur unter dem Aspekt der Verbesserung von Spermogrammparametern. Daher hat diese Arbeit zum Ziel eine Auswertung der laparoskopischen Varikozelenligatur in Hinblick auf die Beeinflussung der Spermogrammparameter und der damit verbundenen Zeugungschancen zu bieten. Die Arbeit kann somit einen Beitrag leisten in der Diskussion um die Relevanz der operativen Varikozelenbehandlung bei unerfülltem Kinderwunsch.

4.1 Vorteile des laparoskopischen Vorgehens

In unserer Untersuchung betrug die Operationsdauer der laparoskopischen Varikozelenligatur durchschnittlich 53 Minuten. Die Zeitspanne reichte von minimal 17 Minuten bis maximal 2 Stunden für eine Operation. Hier muss betont werden, dass ausschließlich die erste am UKSH durchgeführte Operation 120 Minuten benötigte. Alle folgenden Operationen benötigten deutlich weniger Zeit. Damit ist die Operationsdauer am UKSH Campus Kiel vergleichbar mit anderen internationalen Zentren und kürzer im Vergleich zu anderen Techniken der Varikozelenligatur (Tabelle 7). In einer Studie zur laparoskopischen 3-Port Varikozelenligatur von Al-Said et al. wurde die durchschnittliche Operationsdauer mit 58 Minuten angegeben (Al-Said et al. 2008). Die Single-Port Technik der laparoskopischen Varikozelenligatur benötigt für die gleiche Operation etwas länger. So berichten Kang et al. von einer mittleren Operationsdauer von 61 Minuten (Kang et al. 2013). Das laparoskopische Verfahren weist eine kürzere Operationsdauer auf als die mikrochirurgische Varikozelektomie. Bei diesem Verfahren liegt die durchschnittliche Operationsdauer bei 86 Minuten (Watanabe et al. 2005). Daher stellt sich die laparoskopische Varikozelenligatur als zeitsparendes Verfahren zur Varikozelenbehandlung dar.

Die kurze Operationszeit erklärt sich aus der guten Darstellbarkeit der Strukturen durch die Optik der Laparoskopie. Die klassisch-offene retroperitoneale Varikozelenligatur stellt den Operateur insbesondere bei adipösen Patienten immer wieder vor Herausforderungen bei der Darstellung der Strukturen. In unserer Arbeit zeigte sich, dass die Präparation der entscheidenden Strukturen (A. testicularis, V. testicularis und Ductus deferens) beim laparoskopischen Verfahren problemlos gelingt.

Auch muss beachtet werden, dass in unserem Kollektiv insgesamt 8 Patienten eine bilaterale Varikozele aufwiesen. Mittels laparoskopischen Verfahrens konnten wir die bilateralen Varikozelen in einer operativen Sitzung ohne zusätzliche Hautschnitte versorgen. Für den Patienten bedeutet dies eine deutliche geringere Morbidität als bei konventionellen Techniken und eine schnellere Rekonvaleszenz. Für den Operateur bietet das laparoskopische Vorgehen die Möglichkeit eine bilaterale Varikozele deutlich zeitsparender und sicherer zu behandeln im Vergleich zu mikrochirurgischen oder sklerosierenden Ansätzen.

4.1.1 Komplikationen

Klassische Komplikationen der offenen oder mikrochirurgischen Varikozelektomie sind Verletzungen der Strukturen des Operationsgebietes. Hervorzuheben sind hier Verletzungen der A. cremasterica, des N. ilioinguinalis und Verletzungen des Ductus deferens mit anschließender Notwendigkeit einer Vasovasostomie. Diese Komplikationen bergen für den Patienten eine erhebliche Morbidität und können den Nutzen einer Varikozelenoperation in Frage stellen. Beim laparoskopischen Vorgehen erfolgt die Ligatur der Vena testicularis höher als bei konventionellen Varikozelektomien. Dies bietet den Vorteil, dass in der Regel keine Gefahr einer Verletzung von A. cremasterica, N. ilioinguinalis oder Ductus deferens besteht, da diese Strukturen erst im Leistenkanal gemeinsam mit der Varikozele verlaufen. Zudem besteht durch die Vergrößerung der laparoskopischen Optik auch eine präzise Darstellbarkeit von kleinsten Strukturen, die sonst nur mit einem Operationsmikroskop erreicht wird. In unserer Untersuchung trat bei insgesamt 27 Eingriffen keine Verletzung der oben genannten Strukturen auf.

Zu den weiteren Komplikationen der laparoskopischen Varikozelenligatur zählen Blutungen oder akzidentelle Organverletzungen während der Operation. Chronische Komplikationen des laparoskopischen Verfahrens sind typischerweise eine Hydrozelenbildung, testikuläre Schmerzen oder Rezidive der Varikozele (Esposito et al. 2018). In unserem Patientenkollektiv traten keine intraoperativen Blutungen oder akzidentelle Organverletzungen auf. Im Follow-Up zeigten sich keine postoperative Hydrozelenbildung oder Rezidive. Esposito et al. zeigten in einer Studie mit insgesamt 335 Patienten eine Hydrozelenbildung in 10,8% der Fälle. Die Autoren zeigten, dass sich die Rate an postoperativen Hydrozelen durch Lymphgefäß-schonende Techniken weiter reduzieren lässt (Esposito et al. 2018). In unserer Arbeit muss aber auch die geringe Fallzahl als Ursache für das Fehlen von Komplikationen in Betracht gezogen werden.

4.2 Spermogrammbeurteilung

Zunächst wird die Beeinflussung der Spermogrammparameter im Vergleich zu anderen Operationsverfahren diskutiert (Tabelle 7), bevor im nächsten Abschnitt die Bedeutung unserer Ergebnisse in Hinsicht auf die Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches diskutiert wird.

Tabelle 7 Studien zur Varikozelenbehandlung bei Patienten mit OAT

| Referenz | OP-Verfahren | Patientenzahl | OP-Dauer [min] | Spermienkonzentration [x 10 ⁶ / ml] | | Progressivmotilität [%] | | Morphologie [%] | |
|------------------------|--------------|---------------|----------------|--|------|-------------------------|------|-----------------|------|
| | | | | Prä | Post | Prä | Post | Prä | Post |
| Vorliegende Studie | LVL | 22 | 53 | 22,5 | 53,2 | 24 | 31 | 9 | 10 |
| Kang et al. (2013) | LVL | 35 | 61 | 14 | 35,1 | 32 | 44 | 13 | 21 |
| Al-Said et al. (2008) | LVL | 94 | 58 | 23 | 38 | 21 | 30 | 30 | 45 |
| Lee et al. (2012) | LVL | 43 | 48 | 14,6 | 42,4 | 30 | 43 | 9 | 19 |
| Esteves et al. (2010) | MCL | 80 | -† | 4,3 | 12,1 | 41 | 47 | 6 | 6 |
| Al-Said et al. (2008) | MCL | 112 | 109 | 17 | 40 | 20 | 34 | 39 | 44 |
| Watanabe et al. (2005) | MCL | 61 | 86 | 23,5 | 59,4 | 32 | 39 | -† | -† |
| Krause et al. (2002) | RVS | 11 | -† | 11,1 | 21,9 | 32 | 26 | 73 | 71 |

LVL = Laparoskopische Varikozelenligatur, MCL = mikrochirurgische Varikozelenligatur, RVS = retrograde Varikozelensklerosierung, † = Wert nicht angegeben

4.2.1 Befundentwicklung

In unserer Untersuchung konnte bei Patienten der Gruppe OAT in 32% der Fälle eine Normalisierung der Spermogrammparameter beobachtet werden. Für diese Patienten besteht nach der Behandlung die Möglichkeit einer Konzeption auf natürlichem Wege. Trotz dieses positiven Aspektes persistierte bei den meisten Patienten eine Oligo- und/oder Astheno- und/oder Teratozoospermie. Eine Verschlechterung zum Ausgangsbefund im Sinne einer Azoospermie wurde bei keinem Patienten festgestellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass die laparoskopische Varikozelenligatur für einen Teil der Patienten die Möglichkeit zur Normalisierung der Spermogrammbeurteilung bietet, wohingegen eine Verschlechterung bei nur äußerst wenigen Patienten befürchtet werden muss. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die Mehrheit der Patienten mit eingeschränkten Spermogrammparametern postoperativ weiterhin auf Methoden der assistierten Reproduktion angewiesen ist.

4.2.2 Spermienmotilität

In unserer Arbeit konnte in der Gruppe OAT eine signifikante Zunahme der Spermienmotilität beobachtet werden. Der Anstieg des Total motile sperm count um + 193% nach der Operation war statistisch signifikant. Der TMSC wird seit einigen Jahren als moderner Ansatz der Interpretation von Spermiogrammbefunden diskutiert. In einer großangelegten Kohortenstudie zeigten Hamilton et al. die Höherwertigkeit des TMSC gegenüber der WHO-Klassifikation für die Prognose der Fertilität des männlichen Ejakulats (Hamilton et al. 2015). In einer retrospektiven Analyse von 80 infertilen Patienten nach mikrochirurgischer Varikozelenligatur zeigten Esteves et al. eine vergleichbare Zunahme des TMSC nach operativer Behandlung um + 148% (Esteves et al. 2010). Die stärkere Zunahme der Zahl progressiv-motiler Spermien scheint wegen des ähnlichen Studiendesigns auf das laparoskopische Verfahren zurückzuführen zu sein. Kritisch muss man jedoch anführen, dass in unserer Studie die Patientenzahl deutlich niedriger war als bei der Auswertung der mikrochirurgischen Ligatur. Basierend auf unseren Daten zeigt sich, dass die operative Varikozelenbehandlung zu einer Zunahme des TMSC führen kann. Die laparoskopische Varikozelenligatur scheint im Vergleich zu anderen Operationsverfahren sehr effektiv.

Die klassische Auswertung der Motilität nach WHO Standard erfolgte auch in unserer Studie. Der beobachtete Anstieg der Progressivmotilität (+ 29%) findet Bestätigung durch weitere Arbeiten zur laparoskopischen Varikozelenligatur (Tabelle 7). In einer randomisiert kontrollierten Studie von Kang et al. zur laparoskopischen Varikozelenligatur an 35 Patienten stieg die Progressivmotilität nach operativer Behandlung um 12%. Auch Lee et al. und Al-Said et al. konnten bei randomisiert kontrollierten Studien zur laparoskopischen Varikozelenligatur eine Zunahme der Progressivmotilität berichten (Kang et al. 2013; Lee et al. 2012; Al-Said et al. 2008). Basierend auf diesen Daten lässt sich vermuten, dass die laparoskopische Varikozelenligatur zu einer Zunahme der Motilität nach WHO-Standard führt, auch wenn die Zunahme in unserer Studie nicht signifikant war.

Im Vergleich zu anderen Verfahren der operativen Varikozelenbehandlung präsentiert sich die laparoskopische Varikozelenligatur als ein effektives Verfahren zur Verbesserung der Spermienmotilität. In einer randomisiert kontrollierten Studie von Al-Said et al. zur mikrochirurgischen Varikozelenligatur stieg die Spermienmotilität von 20% präoperativ auf 34% postoperativ (Al-Said et al. 2008). Auch zwei retrospektive Studien von Esteves et al. und Watanabe et al. konnten eine Zunahme der Spermienmotilität von 7 % berichten (Esteves et al. 2010; Watanabe et al. 2005). Einzig eine randomisiert kontrollierten Studie zur Varikozelensklerosierung von Krause et al. berichtet von einem leichten Rückgang der Spermienmotilität bei den behandelten Patienten (Krause et al. 2002). Zusammenfassend zeigt sich eine Zunahme der Spermienmotilität durch die operative

Varikozelenbehandlung. Im Vergleich zu anderen OP-Methoden zeigt sich das laparoskopische Verfahren als ähnlich effektiv in der postoperativen Motilitätszunahme.

4.2.3 Spermienkonzentration

Die Spermienkonzentration stieg in der Gruppe der Patienten mit OAT-Syndrom signifikant (+136%) nach der Behandlung. Auch der TSC stieg nach der laparoskopischen Varikozelenligatur signifikant (+137%). Unsere Ergebnisse finden Bestätigung durch die Arbeit von Kang et al. zur laparoendoskopischen single-site Varikozelenligatur bei subfertilen Patienten. In dieser Studie konnte bei insgesamt 40 Patienten eine signifikante Zunahme der Spermienkonzentration nach laparoskopischer Varikozelenligatur um +148% beobachtet werden (Kang et al. 2013). Auch liegen unsere Ergebnisse im Einklang mit einer Studie zur laparoskopischen Varikozelenligatur bei infertilen Patienten von Al-Said et al.. Die Autoren dieser Arbeit berichteten von einer Zunahme der Spermienkonzentration um +66% nach der Operation (Al-Said et al. 2008). Somit ist die Schlussfolgerung zulässig, dass die laparoskopische Varikozelenligatur zu einer Zunahme der Spermienkonzentration bei Patienten mit eingeschränkter Fertilität führt.

Im Vergleich zu anderen Therapieverfahren zeigt sich eine vergleichbare Zunahme der Spermienkonzentration. So konnten Watanabe et al. in einer Studie an 61 infertilen Patienten zeigen, dass bei der subinguinalen mikrochirurgischen Varikozelenligatur die Spermienkonzentration im Schnitt um +153% zunahm (Watanabe et al. 2005). Auch bei der antegraden Varikozelensklerosierung nach Tauber steigt die Spermienkonzentration nach der Behandlung. Krause et al. konnten in einer prospektiven Studie an Patienten mit mindestens einem eingeschränkten Spermioграммparameter jedoch nur eine Zunahme um +97% beobachten (Krause et al. 2002). In einer aktuellen Studie von Mongioi et al. wird auch von einer Zunahme der Spermienkonzentration nach antegrader Sklerosierung berichtet. Die exakte Zunahme wird in dieser Studie jedoch nicht beziffert (Mongioi et al. 2018). In der Gesamtschau scheint die laparoskopische Varikozelenligatur im Vergleich zur antegraden Sklerosierung das effektivere Verfahren zu sein, um die Spermienkonzentration bei subfertilen Patienten zu erhöhen. Die mikrochirurgische Varikozelenligatur scheint mindestens gleichwertige Zunahmen der Spermienkonzentration zu ermöglichen. Grundsätzlich profitieren Patienten mit einer Oligozoospermie von der laparoskopischen Varikozelenligatur.

4.2.4 Spermienmorphologie

Die geringste Beeinflussung unter den Spermioграммparametern erfuhr die Spermienmorphologie (+12,5%). Auch andere Arbeiten zur laparoskopischen Varikozelenligatur konnten von einer Verbesserung der Spermienmorphologie berichten. Die deutlichste Verbesserung berichteten Al-Said et al. mit einer Zunahme um +50%. Dieselben Autoren berichten auch von einer Verbesserung der

Morphologie durch die mikrochirurgische Varikozelenligatur. Hier betrug die Zunahme jedoch nur +13% (Al-Said et al. 2008). Zusammenfassend zeigt sich eine Verbesserung der Spermienmorphologie durch die Varikozelenligatur, wenn auch nur in nicht signifikantem Ausmaß. Ausschließlich die Gesamtzahl an Normalformen im Ejakulat wird von der laparoskopischen Varikozelenligatur signifikant erhöht.

Es bleibt jedoch zu diskutieren, inwiefern die Morphologie ein valides Kriterium für die Güte des Ejakulats darstellt. In der aktuellsten Ausgabe des WHO-Laborhandbuchs zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats hat die Vielfalt der als abnormal zu kategorisierenden Spermatozoenformen stark zugenommen (World Health Organization 2010). In der Folge sank in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich der Anteil normal-geformter Spermatozoen auch bei der Analyse fertiler Männern. Dies spiegelt sich in der Herabsetzung des Grenzwertes von 15% auf 4% wider (World Health Organization 1999). Der grundsätzliche Zusammenhang zwischen korrekter Spermienmorphologie und Fertilität wird immer wieder kontrovers diskutiert. Deveneau et al. konnten in einer retrospektiven Analyse von 408 Paaren keinen Zusammenhang zwischen der Spermienmorphologie und der Schwangerschaftsrate nach IUI zeigen (Deveneau et al. 2014).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie eine Tendenz, nach der Patienten mit Teratozoospermie von der laparoskopischen Varikozelenligatur profitieren können. Eine signifikante Zunahme des Anteils an Normalformen im Ejakulat konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Hier sind weitere prospektive, randomisierte Studien notwendig, um diesen vermuteten Effekt genauer zu untersuchen.

4.2.5 Azoospermie

Für Patienten mit einer präoperativen Azoospermie liegt das Ziel der Operation nicht in einer Verbesserung einzelner SpermioGrammparameter. Vielmehr erhoffen sich Operateur und Patient von der laparoskopischen Varikozelenligatur eine Induktion der Spermatogenese und den Nachweis von Spermatozoen im postoperativen Ejakulat, um eine operative Spermienextraktion mittels TESE zu vermeiden (Esteves et al. 2016). Dieser Effekt ist bereits beschrieben in einer Arbeit von Osmonov et al., in der die Autoren nach antegrader Varikozelensklerosierung bei 46% der Patienten mit präoperativer Azoospermie Spermien im Ejakulat nachgewiesen konnten (Osmonov et al. 2006). Vor der operativen Behandlung zeigten in unserer Arbeit 5 Patienten eine nicht-obstruktive Azoospermie. Bei einem Patienten konnte nach der laparoskopischen Varikozelenligatur Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden. Die Varikozelektomie hat bei diesem Patienten zu einer Induktion der Spermatogenese geführt. Die SpermioGrammparameter zeigten sich postoperativ jedoch noch immer hoch pathologisch.

Tabelle 8 Studien zur Varikozelenbehandlung bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie

| Referenz | Prozedur | Patientenzahl [n] | Patienten mit Spermien im postoperativen Ejakulat [n (%)] |
|----------------------|----------|-------------------|---|
| Vorliegende Studie | LVL | 5 | 1 (20%) |
| Kim et al (1999) | MCL | 28 | 12 (43%) |
| Osmonov et al (2005) | AVS | 15 | 7 (47%) |
| Zampieri (2013) | MCL | 35 | 17 (49%) |
| D'Andrea (2015) | RVS | 23 | 11 (48%) |

LVL: Laparoskopische Varikozelenligatur, AVS: Antegrade Varikozelensklerosierung, MCL: Mikrochirurgische Varikozelenligatur, RVS: Retrograde Varikozelensklerosierung

Erstmals beschrieben Kim et al. die schwere Hypospermiogenese oder den Maturationsarrest auf Ebene der Spermatiden als positiven prognostischen Faktor für das Vorhandensein von Spermatozoen im Ejakulat nach Varikozelektomie bei Männern mit Azoospermie. In einer prospektiven Studie an 28 Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie wurden perioperative Hodenbiopsien und postoperativen Ejakulatanalysen untersucht. In dieser Arbeit konnte bei 43% der Patienten mit schwerer Hypospermiogenese oder Maturationsarrest auf Ebene der Spermatiden nach mikrochirurgischer Varikozelenligatur Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnten die Autoren als negativen prognostischen Faktor für eine Varikozelenbehandlung bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie ein Maturationsarrest auf Ebene der Spermatozyten oder ein Sertoli-cell-only-Syndrom festhalten. Bei keinem der Patienten mit diesen Defekten in der Spermatogenese konnte postoperativ Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden (Kim et al. 1999). Diese Studie unterstützt unsere These, nach der die operative Varikozelenbehandlung bei bestimmten Patienten zu einer Induktion der Spermatogenese führen kann. Eine Auswertung der Defekte in der Spermatogenese erfolgte in unserer Arbeit nicht. Das Ziel der laparoskopischen Varikozelenligatur war die Vermeidung einer testikulären Freilegung. Somit hätte eine präoperative testikuläre Probebiopsie diesem Ziel diametral entgegengestanden.

Zwei weitere Arbeiten von Zampieri et al. und D'Andrea et al. untersuchen die Induktion der Spermatogenese nach Varikozelenoperation. Auch in diesen Arbeiten zeigen nach der operativen Behandlung 49% respektive 48% der Patienten Spermien im postoperativen Ejakulat. Somit zeigen diese Arbeiten, dass knapp die Hälfte der Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie von einer operativen Behandlung profitieren (Tabelle 8). Zusammenfassend unterstützen diese Ergebnisse unsere These, dass durch eine operative Behandlung der Varikozele bei Patienten mit nicht-

obstruktiver Azoospermie postoperativ Spermien im Ejakulat nachweisbar werden (Zampieri et al. 2013; D'Andrea et al. 2015). Ein direkter Vergleich, wie effektiv die laparoskopische Varikozelenligatur ist oder bei welchem Verfahren die Spermatogenese effektiver induziert wird, lässt sich auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Studien nicht ziehen. Nach unserem Wissen bietet unsere Fallserie jedoch erstmals eine Untersuchung der Induktion der Spermatogenese durch ein laparoskopisches Verfahren zur Varikozelektomie. Trotz der kleinen Fallzahlen ist damit der Nachweis gelungen, dass dieses Verfahren prinzipiell die gleichen Möglichkeiten für Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie bietet, wie mikrochirurgische oder sklerosierende Verfahren.

4.3 Varikozelenligatur und Unerfüllter Kinderwunsch

Als häufige Ursache der männlichen Infertilität sind Varikozelen, Azoospermie und das OAT-Syndrom beschrieben (Michel et al. 2016). Mittels reproduktionsmedizinischer Maßnahmen besteht auch für Patienten mit OAT-Syndrom oder nicht-obstruktiver Azoospermie die Möglichkeit eine Schwangerschaft zu induzieren. Das Behandlungsspektrum reicht von invasiven Verfahren wie In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermatozoeninjektion (ICSI) bis hin zu weniger invasiven Verfahren wie der intrauterinen Insemination (IUI).

4.3.1 Nicht-obstruktive Azoospermie

Für Patienten mit non-obstruktiver Azoospermie bleibt als einziges Verfahren der künstlichen Befruchtung die ICSI mit vorheriger TESE. Die operativen Risiken der TESE reichen von Hämatomen im Hodenparenchym oder postoperativen Entzündungen bis hin zur Hodenatrophie. Häufig ist auch ein postoperativer Abfall des Testosterons zu beobachten (Diedrich et al. 2020). Somit ist jede Möglichkeit zur Vermeidung der operativen Hodenfreilegung für den Patienten vorteilhaft. Unsere Studie konnte zeigen, dass nach laparoskopischer Varikozelenligatur bei einem Patienten postoperativ Spermien im Ejakulat nachweisbar sind. Somit profitiert ein Teil der Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie direkt von der laparoskopischen Varikozelenligatur, in dem die TESE zur Spermengewinnung vermieden werden kann.

Gleichwohl profitieren auch Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie, bei denen keine Spermien postoperativ im Ejakulat nachweisbar sind, von der Varikozelenligatur. Es ist unstrittig, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer künstlichen Befruchtung mit der Qualität der Spermien steigt. In einer retrospektiven Analyse von 366 ICSI-Zyklen konnten Aboulghar et al. (1997) zeigen, dass Patienten mit unbehandelten nicht-obstruktiver Azoospermie die geringsten Befruchtungsraten und Schwangerschaftsraten nach TESE und ICSI aufweisen. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten von einer operativen Korrektur der Varikozele profitieren (Aboulghar et al. 1997). Nach offener

Varikozelenligatur steigert die Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtsrate nach TESE und ICSI bei infertilen Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie im Vergleich zu unbehandelten Patienten signifikant an (Haydardedeoglu et al. 2010). In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit konnten Kohn et al. bestätigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Spermienextraktion mittels TESE und die Schwangerschaftsrate mittels ICSI nach Varikozelektomie signifikant steigt (Kohn et al. 2017). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie in vergleichbarem Rahmen von der laparoskopischen Varikozelenligatur profitieren, wie von anderen operativen Verfahren der Varikozelenkorrektur. Daher ist der Schluss naheliegend, dass auch diese Patienten von der laparoskopischen Varikozelenligatur profitieren, da die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen künstlichen Befruchtung mittels TESE und ICSI steigt. Für den Nachweis dieser Vermutung sind weitere Studien notwendig.

4.3.2 OAT-Syndrom

Patienten mit eingeschränktem Spermogrammparametern und unerfülltem Kinderwunsch stehen verschiedenen Techniken der künstlichen Befruchtung zur Verfügung. In den meisten Fällen ist bei diesen Patienten die wenig invasive IUI indiziert. Als Cut-off wird von mehreren Autoren ein Total motile sperm count $> 5 \times 10^6$ Spermien vorgeschlagen (Hamilton et al. 2015; Merviel et al. 2010; Brandes et al. 2011). Bei Spermogrammbefunden unter diesem Wert sollte eine Konzeption mittels IVF angestrebt werden, darüber mittels IUI.

Für die behandelten Paare bedeutet eine Konzeption mittels IUI eine deutlich geringere Invasivität der Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung. Zum einen fällt die schmerzhafteste Follikelpunktion mit den dazugehörigen operativen Risiken weg. Zu nennen wären hier Verletzungen des Ureters oder von Darmschlingen, intraabdomineller Blutungen, ovarielle Blutungen, Ovarruptur und Tuboovarialabszesse (Bergh und Lundkvist 1992). Zum anderen bietet die IUI den Vorteil, dass keine ovarielle Stimulation notwendig ist. Somit besteht keine Gefahr eines potenziell letalen ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS).

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Samplaski et al. konnten die Autoren zeigen, dass infertile Männer von der mikrochirurgischen Varikozelenligatur profitieren, da nach der operativen Behandlung der TMSC steigt. Somit ermöglichte diese Technik weniger invasive Methoden der künstlichen Befruchtung. Konkret zeigen die Autoren, dass ein „Upgrade“ von ICSI zur IUI respektive von der IUI zur natürlichen Konzeption erreichbar ist. Ausschlaggebend ist hier eine Einteilung der Patienten in drei Kategorien. Bei einem TMSC $< 5 \times 10^6$ Spermien sollen die Patienten eine IVF anstreben, bei einem TMSC von 5×10^6 Spermien bis 9×10^6 Spermien wird eine IUI angestrebt und bei einem TMSC von $> 9 \times 10^6$ Spermien eine natürliche Schwangerschaft (Samplaski et al. 2017).

Auch unsere Daten zeigten eine signifikante Verbesserung des TMSC nach laparoskopischer Varikozelenligatur. Insofern ist der Schluss zulässig, dass Patienten mit OAT-Syndrom gleichwertig vom laparoskopischen Verfahren der Varikozelenligatur profitieren, da ihnen weniger invasive Techniken der künstlichen Befruchtung zugänglich werden.

Gleichwohl profitieren auch Patienten mit OAT-Syndrom von der laparoskopischen Varikozelenligatur, deren TMSC zuvor bereits für eine IUI ausgereicht hat. Bei Paaren mit männlicher Infertilität und OAT-Syndrom beträgt die Schwangerschaftsrate 6,6% pro IUI-Zyklus. In einer retrospektiven Studie zur Erfolgsrate der IUI bei Männern mit Varikozele konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsrate nach mikrochirurgischer Varikozelenligatur signifikant auf 11,8% pro IUI-Zyklus steigt (Daitch et al. 2001). In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit konnte bestätigt werden, dass bei Männern mit eingeschränkten Spermogrammparametern nach Varikozelenligatur höhere Lebendgeburtenraten nach künstlicher Befruchtung festzustellen sind (Kirby et al. 2016). Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Patienten in vergleichbarem Umfang vom laparoskopischen Verfahren profitieren, wie von der mikrochirurgischen Varikozelenligatur. Insofern scheint der Schluss zulässig, dass Patienten mit OAT-Syndrom nach laparoskopischer Varikozelenligatur weniger IUI-Zyklen benötigen bis eine Schwangerschaft eintritt und die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt des Kindes steigt. Leider konnten wir anhand unserer Daten diesen Effekt nicht direkt untersuchen, so dass hier weitere Studien nötig sind, um die Vermutung zu bestätigen.

Zuletzt konnte in unserer Arbeit festgestellt werden, dass bei Patienten mit OAT-Syndrom in 32% der Fälle sich der Spermogrammbefund nach laparoskopischer Varikozelenligatur normalisiert. Diese Patienten können postoperativ eine spontane Konzeption anstreben. Dieses Ergebnis erfährt Bestätigung durch eine Arbeit von Boman et al. nach der die spontane Schwangerschaftsrate nach mikrochirurgischer Varikozelektomie signifikant ansteigt. Die Autoren betonen in der Studie die Bedeutung des TMSC als Prädiktor für höhere Schwangerschaftsraten nach operativer Varikozelenbehandlung. Auch in unserer Studie steigt der TMSC signifikant nach operativer Behandlung, so dass wir eine erhöhte spontane Schwangerschaftsrate nach laparoskopischer Varikozelenoperation vermuten können.

Die Normalisierung der Spermogrammparameter darf jedoch nicht mit einer normalen Fertilität gleichgesetzt werden. Vielmehr handelt es sich bei der Verbesserung der Spermogrammparameter um ein indirektes Maß für die Möglichkeit einer spontanen Konzeption oder den Erfolg von assistierten Reproduktionsmaßnahmen. Gleichwohl kann man Patienten mit Normospermie nach laparoskopischer Varikozelenligatur zum Versuch der natürlichen Konzeption ermutigen.

4.4 Limitationen der Arbeit

Limitationen dieser Arbeit sind zum einen die retrospektive Auswertung der SpermioGrammbefunde und die damit verbundene Möglichkeit einer Stichprobenverzerrung. Die Aussagekraft unserer Ergebnisse ist des Weiteren durch die kleine Patientenzahl limitiert. Ein größeres Patientenkollektiv würde die Bedeutung unserer Ergebnisse stärker unterstreichen. Die geringe Fallzahl in unserer Studie ergibt sich jedoch aus der Tatsache, dass nur Patienten mit vollständigem Follow-Up in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Somit sollte eine hohe Qualität der Aussagen gewährleistet werden. Trotz des kleinen Patientenkollektivs sind grundsätzliche Tendenzen, wie die positive Beeinflussung der SpermioGrammparameter und der damit verbundenen höheren Zeugungschancen, abzuleiten. Eine weitere Limitation ist die teilweise Anfertigung der SpermioGramme ex domo. Die Befundung eines SpermioGramms ist stark untersucherabhängig. Somit sind einige Ausreißer in unseren Ergebnissen auf die verschiedenen Labore bei der Erstellung der SpermioGramme zurückzuführen. Dieser Verzerrung haben wir versucht entgegenzuwirken, in dem ein möglichst großer Anteil der SpermioGramme im UKSH Campus Kiel angefertigt wurde.

Eine letzte Limitation betrifft das Follow-Up. In unserer Studie fehlte ein Follow-Up der spontanen Schwangerschaftsrate, der Anzahl IUI/ICSI-Zyklen bis zum Eintritt einer Schwangerschaft nach laparoskopischer Varikozelenligatur und der Baby-take-home-Rate. Da diese Behandlungen nicht an der Klinik für Urologie, sondern am universitären oder verschiedenen privaten Kinderwunschzentren durchgeführt wurden, fehlte uns hier der Zugriff auf die Daten. Um die Effektivität der laparoskopischen Varikozelenligatur in Hinsicht auf die Kinderwunschbehandlung genauer zu untersuchen, wäre eine Auswertung dieser Daten wünschenswert gewesen. Durch den kritischen Vergleich mit ähnlichen Studien in der Literatur, ließen sich trotzdem erste Schlüsse auf die Effektivität unseres Operationsverfahrens für die Kinderwunschbehandlung ziehen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die zu Beginn formulierte Fragestellung dieser Arbeit kann folgenderweise beantwortet werden:

1. *Ist die laparoskopische Varikozelenligatur bei Patienten mit OAT-Syndrom effektiv, im Sinne einer Verbesserung der Spermiogrammparameter für weitere Reproduktionsmaßnahmen?*

Die laparoskopische Varikozelenligatur ist bei Patienten mit OAT-Syndrom effektiv im Sinne einer Verbesserung der Spermiogrammparameter. Nach der operativen Behandlung verbesserten sich signifikant die Spermienmotilität im Sinne des Total motile sperm counts ($p = 0,001$), die Spermienkonzentration ($p = 0,004$) und des Total sperm count ($p = 0,005$). Einzig die Verbesserung der Spermienmorphologie zeigte sich statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Bei der Entscheidung, welches Level der künstlichen Reproduktionsmaßnahmen bei einem Patienten indiziert ist, hat sich der Total motile sperm count (TMSC) als Cut-off Parameter etabliert. Bei signifikant erhöhtem TMSC postoperativ kann vermutet werden, dass die Patienten von der laparoskopischen Varikozelenligatur durch eine Verringerung der Invasivität von Reproduktionsmaßnahmen profitieren.

2. *Ist die laparoskopische Varikozelenligatur bei Patienten mit Azoospermie effektiv, im Sinne einer Induktion der Spermatogenese und dem postoperativen Nachweis von Spermatozoen im Ejakulat?*

Die laparoskopische Varikozelenligatur ermöglicht prinzipiell eine Induktion der Spermatogenese und den Nachweis von Spermatozoen im postoperativen Ejakulat bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie. In unserer Studie konnten bei einem Patienten nach der Operation Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden. Auf Grund der geringen Fallzahl unserer Arbeit kann diese Frage nur qualitativ beantwortet werden. Eine quantitative Aussage ermöglichen unsere Daten nicht. Die Patienten werden aber auch nach dem Eingriff weiterhin auf reproduktionsmedizinische Verfahren angewiesen sein.

3. *Profitieren die Patienten vom laparoskopischen Operationsverfahren im Vergleich zu alternativen Operationsverfahren in Hinsicht auf die operationsbedingten Komplikationen?*

Die Patienten profitierten von einer kürzeren Operationszeit, einer schnellen Rekonvaleszenz und einer kurzen Hospitalisationszeit. Der weitere Vorteil der Laparoskopie bestand für die Patienten in einer kleinen Operationsnarbe und der effektiveren Versorgung von bilateralen Varikozelen im Vergleich zu konventionellen Verfahren. In unserem Kollektiv traten bei keinem Patienten Komplikationen des Eingriffs auf.

4. *Profitieren die Patienten von der laparoskopischen Varikozelenligatur durch die Vermeidung einer operativen Spermengewinnung aus dem Hoden oder Nebenhoden?*

In unserer Studie konnte gezeigt werden das bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie prinzipiell der Nachweis von Spermatozoen im postoperativen Ejakulat gelingen kann. Diese Patienten profitieren von dem Eingriff durch die Vermeidung einer operativen Spermengewinnung aus Hoden oder Nebenhoden. Um die Effektivität des Eingriffs unter diesem Aspekt zu beschreiben sind weitere Studien notwendig.

5. *Ermöglicht die laparoskopische Varikozelenligatur dem Patienten eine spontane Konzeption?*

In unserer Studie konnte bei knapp bei 32% der Patienten mit OAT-Syndrom eine Normalisierung der Spermogrammbeurteilung nach laparoskopischer Varikozelenligatur festgestellt werden. Diese Normalisierung des Spermogrammbefundes darf man nicht mit einer Normalisierung der Zeugungsfähigkeit gleichsetzen. Dennoch ist bei diesen Patienten davon auszugehen, dass nach der operativen Behandlung die Perspektive auf eine spontane Konzeption besteht.

5 Zusammenfassung

Hintergrund Die Eignung der laparoskopische Varikozelenligatur zur Kinderwunschtherapie hängt von der Verbesserung der Spermogrammparameter ab. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in wie weit die laparoskopische Varikozelenligatur geeignet ist, Spermogrammparameter zu verbessern.

Material und Methoden Hierzu führten wir eine retrospektive Auswertung der laparoskopischen Varikozelenoperationen am UKSH Kiel von 2007 bis 2019 durch. Eingeschlossen wurden Patienten mit Oligo- und/oder Astheno- und/oder Teratozoospermie (Gruppe OAT) oder mit nicht-obstruktiver Azoospermie (Gruppe Azoospermie). Untersucht wurden Spermogrammbefunde (Spermienzahl, Motilität, Morphologie) nach WHO von vor und einem Jahr nach dem Eingriff.

Ergebnisse In der vorliegenden Studie konnten 27 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Hiervon präsentierten vor der Operation 22 Patienten eine OAT (81%). Weitere 5 Patienten zeigten eine NOA (19%). In der Gruppe OAT normalisierten sich in 32% der Fälle die Spermogrammbefunde nach der Operation. Eine signifikante Zunahme der Spermienzahl ($p < 0,005$), Spermienkonzentration ($p < 0,005$) und progressiv-motiler Spermien ($p < 0,005$) konnte beobachtet werden. Eine Verschlechterung des Befundes wurde bei keinem Patienten beobachtet. In der Gruppe Azoospermie konnte in einem Fall postoperativ Spermatozoen im Ejakulat nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung Zusammenfassend zeigt sich die laparoskopische Varikozelenligatur als valide Therapieoption, um die Spermogrammparameter für weitere assistierte Reproduktionsmaßnahmen zu verbessern. Bei Patienten mit NOA kann Induktion der Spermatogenese gelingen. Bei Patienten mit OAT kann eine Normalisierung des Spermogrammbefundes erreicht werden.

6 Literaturverzeichnis

Aaberg, R., Vancaillie, T., Schuessler, W. (1991): Laparoscopic varicocele ligation. A new technique. *Fertil Steril*, 56, 776–777.

Aafjes, J., Vijver, J., Schenck, P. (1978): The Duration of Infertility. An Important Datum for The Fertility Prognosis of Men with Semen Abnormalities. *Fertil Steril*, 30, 423–425.

Aboulghar, M., Mansour, R., Serour, G., Fahmy, I., Kamal, A., Tawab, N., Amin, Y. (1997): Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril*, 68, 108–111.

Ahlberg, N., Bartley, O., Chidekel, N., Fritjofsson, A. (1966): Phlebography in varicocele scroti. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 4, 517–528.

Al-Said, S., Al-Naimi, A., Al-Ansari, A., Younis, N., Shamsodini, A., A-sadiq, K., Shokeir, A. (2008): Varicoelectomy for male infertility. A comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol*, 180, 266–270.

Ayala, C., Steinberger, E., Smith, D. (1996): The influence of semen analysis parameters on the fertility potential of infertile couples. *J Androl*, 17, 718–725.

Barwell, R. (1885): One hundred cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. *The Lancet*, 125, 978.

Bergh, T., Lundkvist, O. (1992): Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*, 7, 625–626.

Boman, J., Libman, J., Zini, A. (2008): Microsurgical varicoelectomy for isolated asthenospermia. *J Urol*, 180, 2129–2132.

Borges, E., Setti, A., Braga, D., Figueira, R., Iaconelli, A. (2016): Total motile sperm count has a superior predictive value over the WHO 2010 cut-off values for the outcomes of intracytoplasmic sperm injection cycles. *Andrology*, 4, 880–886.

Brandes, M., Hamilton, C., van der Steen, J., Bruin, J. de, Bots, R., Nelen, W., Kremer, J. (2011): Severity of oligo-asteno-teratozoospermia no longer determines overall success rate in male subfertility. *Int J Androl*, 34, 614–623.

Carus, T. (2014): *Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Chehval, M., Purcell, M. (1992): Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele. Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril*, 57, 174–177.

- Cohen, J. (1992): A power primer. *Psychol Bull*, 112, 155–159.
- Corcione, F., Esposito, C., Cuccurullo, D., Settembre, A., Miranda, N., Amato, F., Pirozzi, F., Caiazzo, P. (2005): Advantages and limits of robot-assisted laparoscopic surgery. Preliminary experience. *Surg Endosc*, 19, 117–119.
- Dahl, E., Herrick, J. (1959): A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet*, 108, 697–705.
- Daitch, J., Bedaiwy, M., Pasqualotto, E., Hendin, B., Hallak, J., Falcone, T., Thomas, A., Nelson, D., Agarwal, A. (2001): Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol*, 165, 1510–1513.
- D'Andrea, S., Giordano, A., Carducci, S., Sacchetti, L., Necozione, S., Costanzo, M., Gregorio, A. de, Micillo, A., Francavilla, F., Francavilla, S., Barbonetti, A. (2015): Embolization of left spermatic vein in non-obstructive azoospermic men with varicocele. Role of FSH to predict the appearance of ejaculated spermatozoa after treatment. *J Endocrinol Invest*, 38, 785–790.
- Denil, J. (2009): Andrologische Fertilitätsstörungen. Eine Bestandsaufnahme aus und für die urologische Praxis. *Urologe A*, 48, 545–559.
- Deveneau, N., Sinno, O., Krause, M., Eastwood, D., Sandlow, J., Robb, P., Granlund, A., Strawn, E. (2014): Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 102, 1584-90.e2.
- Diedrich, K., Ludwig, M., Griesinger, G. (2020): Reproduktionsmedizin. Springer. Berlin, Heidelberg.
- Diemer, T., Weidner, W. (2016). Michel, M., Thüroff, J., Janetschek, G., Wirth, M. (Hrsg.): Varikozele. *Die Urologie*, 1627–1629: Springer. Berlin, Heidelberg.
- Donovan, J., Winfield, H. (1992): Laparoscopic Varix Ligation. *J Urol*, 147, 77–81.
- Dubin, L., Amelar, R. (1970): Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 21, 606–609.
- Ergün, S., Bruns, T., Tauber, R. (1996): Die vaskuläre Organisation des Plexus pampiniformis beim Mann und ihre Bedeutung bei der antegraden Sklerosierung der Varikozele testis. *Urologe A*, 35, 463–467.
- Esposito, C., Escolino, M., Castagnetti, M., Cerulo, M., Settini, A., Cortese, G., Turrà, F., Iannazzone, M., Izzo, S., Servillo, G. (2018): Two decades of experience with laparoscopic varicocele repair in children. Standardizing the technique. *J Pediatr Urol*, 14, 10.e1–10.e7.
- Esteves, S., Miyaoka, R., Roque, M., Agarwal, A. (2016): Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia. Systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 18, 246–253.

- Esteves, S., Oliveira, F., Bertolla, R. (2010): Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele. *J Urol*, 184, 1442–1446.
- Esteves, S., Zini, A., Aziz, N., Alvarez, J., Sabanegh, E., Agarwal, A. (2012): Critical appraisal of World Health Organization's new reference values for human semen characteristics and effect on diagnosis and treatment of subfertile men. *Urology*, 79, 16–22.
- Fisch, M., Chun, F. (2017): *Hinmans Atlas der urologischen Chirurgie*. 1. Aufl. Urban & Fischer. München.
- Goldstein, M., Eid, J.-F. (1989): Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol*, 142, 743–745.
- Goldstein, M., Gilbert, B., Dicker, A., Dwosh, J., Gnecco, C. (1992): Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis. An artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*, 148, 1808–1811.
- González, R. (2014): Proposal for describing procedures to correct varicocele. A new terminology. *Front Pediatr*, 2, 47.
- Gorelick, J., Goldstein, M. (1993): Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril*, 59, 613–616.
- Hadziselimovic, F., Herzog, B., Liebundgut, B., Jenny, P., Buser, M. (1989): Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J Urol*, 142, 583–585.
- Hagood, P., Mehan, D., Worischek, J., Andrus, C., Parra, R. (1992): Laparoscopic Varicocelectomy. Preliminary Report of a New Technique. *J Urol*, 147, 73–76.
- Hamilton, J., Cissen, M., Brandes, M., Smeenk, J., Bruin, J. de, Kremer, J., Nelen, W., Hamilton, C. (2015): Total motile sperm count. A better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod*, 30, 1110–1121.
- Harrison, R., Lewis, R., Roberts, J. (1986): Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates. Long-term seminal and testicular changes. *Fertil Steril*, 46, 500–510.
- Haydardedeoglu, B., Turunc, T., Kilicdag, E., Gul, U., Bagis, T. (2010): The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes. A retrospective pilot study. *Urology*, 75, 83–86.
- Hill, J., Green, N. (1977): Varicocele. A review of radiological and anatomical features in relation to surgical treatment. *Br J Surg*, 64, 747–752.
- Ivanissevich, O. (1960): Left varicocele due to reflux. Experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg*, 34, 742–755.

- Jones, M., Sharp, G., Trainer, T. (1988): The adolescent varicocele. A histopathologic study of 13 testicular biopsies. *Am J Clin Pathol*, 89, 321–328.
- Jungwirth, A., Diemer, T., Kopa, Z., Krausz, C., Minhas, S., Tournaye H (2013): EAU guidelines on male infertility. EAU Guideline Office. Arnheim.
- Kang, D., Lee, J., Chung, J., Jo, J., Lee, S., Ham, W., Cho, K., Lee, K., Kim, T., Lee, S. (2013): Laparoendoscopic single site varicocele ligation. Comparison of testicular artery and lymphatic preservation versus complete testicular vessel ligation. *J Urol*, 189, 243–249.
- Keck, C., Denschlag, D. (2001): Andrologische Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch. *Gynaekologe*, 34, 953–964.
- Kiliç, F., Kayaselcuk, F., Aygun, C., Guvel, S., Egilmez, T., Ozkardes, H. (2004): Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol*, 172, 1188–1191.
- Kim, E., Leibman, B., Grinblat, D., Lipshultz, L. (1999): Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol*, 162, 737–740.
- Kirby, E., Wiener, L., Rajanahally, S., Crowell, K., Coward, R. (2016): Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele. A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 106, 1338–1343.
- Kliesch, S. (2017): Rationelle Diagnostik und Therapie des kinderlosen Mannes. *Urologe A*, 56, 1116–1128.
- Kliesch, S. (2019): Varikozele im Jugendalter, wenn ja, wann und wie? Kontra OP. *Aktuelle Urol*.
- Kohn, T., Kohn, J., Pastuszak, A. (2017): Varicocelectomy before assisted reproductive technology. Are outcomes improved? *Fertil Steril*, 108, 385–391.
- Krause, W., Müller, H.-H., Schäfer, H., Weidner, W. (2002): Does treatment of varicocele improve male fertility? Results of the Deutsche Varikozelenstudie, a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia*, 34, 164–171.
- Kroese, A., Lange, N. de, Collins, J., Evers, J. (2012): Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD000479.
- Lee, J.-D., Jeng, S.-Y., Lee, T.-H. (2006): Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α in the internal spermatic vein of patients with varicocele. *J Urol*, 175, 1045–1048.

- Lee, S., Lee, J., Kim, K., Ha, U.-S. (2012): Laparoendoscopic single-site surgery versus conventional laparoscopic varicocele ligation in men with palpable varicocele. A randomized, clinical study. *Surg Endosc*, 26, 1056–1062.
- Lima, S., Castro, M., Costa, O. (1978): A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia*, 10, 103–106.
- Lipshultz, L., Corriere, J. (1977): Progressive testicular atrophy in the varicocele patient, 117, 175–176.
- Lipshultz, L., Howards, S., Niederberger, C. (2009): Infertility in the male. Cambridge University Press. Cambridge.
- Macomber, D., Sanders, M. (1929): The spermatozoa count. *N Engl J Med*, 200, 981–984.
- Marmar, J., DeBenedictis, T., Praiss, D. (1985): The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril*, 43, 583–588.
- Marte, A. (2018): The history of varicocele. From antiquity to the modern ERA. *Int Braz J Urol*, 44, 563–576.
- Masson, P., Brannigan, R. (2014): The varicocele. *Urol Clin North Am*, 41, 129–144.
- Matsuda, T., Horii, Y., Higashi, S., Oishi, K., Takeuchi, H., Yoshida, O. (1992): Laparoscopic Varicocelectomy. A Simple Technique for Clip Ligation of the Spermatic Vessels. *J Urol*, 147, 636–638.
- Merviel, P., Heraud, M., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P., Copin, H. (2010): Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI). An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*, 93, 79–88.
- Michel, M., Thüroff, J., Janetschek, G., Wirth, M. (2016): *Die Urologie*. Springer. Berlin, Heidelberg.
- Mieusset, R., Bujan, L., Mondinat, C., Mansat, A., Pontonnier, F., Grandjean, H. (1987): Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril*, 48, 1006–1011.
- Mongioi, L., Mammino, L., Compagnone, M., Condorelli, R., Basile, A., Alamo, A., La Vignera, S., Morgia, G., Russo, G., Calogero, A. (2018): Effects of varicocele treatment on sperm conventional parameters. Surgical varicocelectomy versus sclerotherapy. *Card Vasc Int Rad*.
- Mühe, E. (1992): Long-term follow-up after laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*, 24, 754–758.
- Nagler, H., Grotas, A. (2009). Lipshultz, L., Howards, S., Niederberger, C. (Hrsg.): Varicocele. Infertility in the male, 331–361: Cambridge University Press. Cambridge.

- Osmonov, D., van der Horst, C., Weyel, T., Danilevicius, M., Braun, P., Alken, P., Jünemann, K., Martinez Portillo, F. (2006): Induktion der Spermatogenese bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie. *Aktuelle Urol*, 37, 132–137.
- Palomo, A. (1949): Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*, 61, 604–607.
- Pospeschill, M., Siegel, R. (2018): Methoden für die klinische Forschung und diagnostische Praxis. Springer. Berlin, Heidelberg.
- Samplaski, M., Lo, K., Grober, E., Zini, A., Jarvi, K. (2017): Varicocelectomy to "upgrade" semen quality to allow couples to use less invasive forms of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 108, 609–612.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K. (2018): Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Innere Organe. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York.
- Semm, K. (1983): Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*, 15, 59–64.
- Shafik, A., Moftah, A., Olfat, S., Mohi-el-Din, M., El-Sayed, A. (1990): Testicular veins. Anatomy and role in varicocelo genesis and other pathologic conditions. *Urology*, 35, 175–182.
- Siegel, Y., Gat, Y., Bacher, G., Gornish, M. (2006): A proposed anatomic typing of the right internal spermatic vein. Importance for percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Cardiovasc Radiol*, 29, 192–197.
- Sigman, M., Lipshultz, L., Howards, S. (2009). Lipshultz, L., Howards, S., Niederberger, C. (Hrsg.): Office evaluation of the subfertile male. *Infertility in the Male*, 153–176: Cambridge University Press. Cambridge.
- Sigmund, G., Gall, H., Bähren, W. (1987): Stop-type and shunt-type varicoceles. Venographic findings. *Radiology*, 163, 105–110.
- Spira, A. (1986): Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod*, 1, 111–115.
- Stein, R., Zahn, K., Younsi, N. (2019): Varikozele im Kindes- und Jugendalter. *Aktuelle Urol*.
- Stolzenburg, J.-U., Türk, I., Liatsikos, E. (2011): Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie. Atlas der Standardeingriffe. Springer. Berlin, Heidelberg.
- Tauber, R., Pfeiffer, D. (2006): Surgical atlas varicocele. Antegrade scrotal sclerotherapy. *BJU Int*, 98, 1333–1344.

- Tauber, R., Weizert, P., Pfeiffer K., Huber, R. (1988): Die antegrade Sklerosierung der Vena spermatica zur Therapie der Varikozele. Eine randomisierte, kontrollierte prospektive Studie. Verhandlungen der Dtsch Ges Urol, 40, 239–240.
- Tulloch, W. (1955): Varicocele in Subfertility. BMJ, 2, 356–358.
- Turner, T., Lopez, T. (1989): Effects of experimental varicocele require neither adrenal contribution nor venous reflux. J Urol, 142, 1372–1375.
- Watanabe, M., Nagai, A., Kusumi, N., Tsuboi, H., Nasu, Y., Kumon, H. (2005): Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy. A comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. Int J Urol, 12, 892–898.
- Weiss, D., Rodriguez-rigau, L., Smith, K., Steinberger, E. (1978): Leydig cell function in oligospermic men with varicocele. J Urol, 120, 427–430.
- Wolff, M., Stute, P. (2013): Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch. 1. Aufl. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften. Berlin.
- World Health Organization (1992): The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. Fertil Steril, 57, 1289–1293.
- World Health Organization (1999): WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4. Aufl. Cambridge University Press. Cambridge.
- World Health Organization (2000): WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press. Cambridge.
- World Health Organization (2010): WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5. Aufl. Cambridge University Press. Cambridge.
- Zampieri, N., Bosaro, L., Costantini, C., Zaffagnini, S., Zampieri, G. (2013): Relationship between testicular sperm extraction and varicocelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. Urology, 82, 74–77.
- Zorgniotti, A., Macleod, J. (1973): Studies in temperature, human semen quality and varicocele. Fertil Steril, 24, 854–863.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 Schematisch-anatomische Darstellung der venösen Drainage des Hodens | 1 |
| Abbildung 2 Pathomechanismen der Varikozele | 4 |
| Abbildung 3 Testikuläre Pathologie ausgelöst durch die Varikozele..... | 6 |
| Abbildung 4 Darstellung der operativen Zugänge zur offenen Varikozelenligatur | 9 |
| Abbildung 5 Positionierung der Trokare | 21 |
| Abbildung 6 Darstellung der geplanten T-Inzision über den Samenstranggefäßen | 21 |
| Abbildung 7 Inzision des Peritoneums und Separation der Samenstranggefäße..... | 22 |
| Abbildung 8 Schemazeichnung der Präparation der Venen | 22 |
| Abbildung 9 Darstellung des Nervus genitofemoralis..... | 24 |
| Abbildung 10 Ligatur der Vena testicularis | 24 |
| Abbildung 11 Prozentuale Altersverteilung im Patientenkollektiv | 30 |
| Abbildung 12 Präoperative Seitenverteilung der Varikozelen..... | 31 |
| Abbildung 13 Präoperativer Varikozelengrad | 31 |
| Abbildung 14 Operationsdauer der laparoskopischen Varikozelenligatur | 32 |
| Abbildung 15 Spermiogrammbefunde vor laparoskopischer Varikozelenligatur | 33 |
| Abbildung 16 Spermiogrammbefunde nach laparoskopischer Varikozelenligatur | 33 |
| Abbildung 17 TMSC vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur | 35 |
| Abbildung 18 Motile Spermien im Ejakulat vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur..... | 36 |
| Abbildung 19 Spermienkonzentration vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur | 37 |
| Abbildung 20 Total sperm count vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur | 38 |
| Abbildung 21 Normalformen pro Ejakulat vor und nach laparoskopischer Varikozelenligatur | 39 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1 Klassifikation der Varikozele nach WHO (World Health Organization 2000) | 3 |
| Tabelle 2 Indikationen zur operativen Varikozelenbehandlung | 7 |
| Tabelle 3 Normwerte der Spermiogrammparameter nach WHO-5 Standard | 28 |
| Tabelle 4 Vergleich der präoperativen und postoperativen Spermiogrammbefunde..... | 34 |
| Tabelle 5 Spermiogrammparameter bei Patienten mit OAT vor OP | 34 |
| Tabelle 6 Spermiogrammparameter bei Patienten mit OAT nach OP | 35 |
| Tabelle 7 Studien zur Varikozelenbehandlung bei Patienten mit OAT..... | 43 |
| Tabelle 8 Studien zur Varikozelenbehandlung bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie.. | 47 |

8 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Daniar Osmonov für die Überlassung dieses interessanten Themas und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Auch für seine hervorragende Betreuung, seinen Rat bei wissenschaftlichen Fragen, seinen kritischen und unorthodoxen Anregungen, seiner aufmunternden Art und seinem menschlichen Einfühlungsvermögen möchte ich ihm herzlich danken. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Philipp Kneissl bedanken für die vertrauensvolle Betreuung und die Einführung in das Thema in den ersten Jahren der wissenschaftlichen Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Klaus-Peter Jünemann bedanken für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik anzufertigen.

Des Weiteren möchte ich mich beim Urologischen Studienzentrum, insbesondere bei Herrn Jan Eggers, für die freundliche Atmosphäre bei der Zusammenarbeit und die Hilfestellung bei der Auswertung der Spermioogramme bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an Diana Pfleger für die Unterstützung und Geduld bei der Anfertigung der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich stets bedingungslos unterstützt haben und mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben.

9 Publikationen

Kongressvortrag auf dem Nordkongress Urologie 2019 der Vereinigung Norddeutscher Urologen e.V.:

Seiler, F., Kneissl, P., Tropmann-Frick, M., Jünemann, K., Osmonov, D. (2019): Induktion der Spermiogenese nach laparoskopischer Ligatur der Vena testicularis bei Varikozele testis. 13. Nordkongress Urologie 2019, Hamburg, 14.06.2019.

Posterpräsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.:

Seiler, F., Kneissl, P., Tropmann-Frick, M., Jünemann, K., Osmonov, D. (2019): Die Laparoskopische Varikozelenligatur bei männlicher Infertilität. Induktion der Spermiogenese und Chance zur Konzeption. Jahreskongress der DGU 2019, Hamburg, 20.09.2019.

Publizierter Artikel in der Wiener Klinischen Wochenschrift:

Seiler, F., Kneissl, P., Hamann, C., Jünemann, K.-P., Osmonov, D. (2021): Laparoscopic varicocelectomy in male infertility. Improvement of seminal parameters and effects on spermatogenesis. Wien Klin Wochenschr.

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben

| | |
|---------------------|----------------------------|
| Name | <u>Felix</u> Fabian Seiler |
| Geburtsdatum | 29.07.1991 |
| Geburtsort | Berlin |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schule und Studium

| | |
|-------------------|--|
| 05/2010 | Abitur, Note: 1.1 <i>Gesamtschule Bonn-Beuel</i> |
| 10/2012 – 09/2014 | Vorklinischer Studienabschnitt <i>Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität zu Bonn</i> |
| 09/2014 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Note: gut</i> |
| 10/2014 – 10/2018 | Klinischer Studienabschnitt <i>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel</i> |
| 10/2018 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Note: gut</i> |
| Seit 01/2018 | Doktorand an der Klinik für Urologie und Kinderurologie, UKSH Kiel: <i>„Die laparoskopische Varikozelenligatur und männliche Infertilität – Induktion der Spermatogenese und Chance zur Konzeption“</i> |
| 10/2018 – 05/2019 | Forschungssemester für das Promotionsvorhaben |
| 05/2019 – 06/2020 | Praktisches Jahr |
| 06/2020 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Note: gut</i> |
| 06/2020 | Staatsexamen Medizin <i>Gesamtnote: gut</i> |

Beruflicher Werdegang

| | |
|--------------|--|
| Seit 08/2020 | Assistenzarzt in der Frauenklinik des Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH, Chefarzt: Dr. med. André Hohn |
|--------------|--|